Глава 5

Дискретность и непрерывность в фармакокинетике

Качественная *неоднородность* и *нестационарность* биосистем проявляется в тех случаях, когда работают подсистемы с различными управляющими химическими, физическими, информационными и другими сигналами. Если в достижении одного и того же результата подсистемы с разными постоянными времени взаимодействуют как медленные (биохимические, фармакодинамические, фармакокинетические, гормональные), так и быстрые (синаптические, квантово-химические) подсистемы, то создается, *временна́я* неоднородность биосистем [7]. С этими элементами непосредственно связана иерархичность, которая проявляется в постепенном усложнении функции на одном уровне иерархии и скачкообразном переходе к качественно другой функции на следующем уровне иерархии [30, 33]. Это особенно характерно для фармакокинетических моделей, поскольку в них иерархичность проявляется от популяционных сообществ и взаимодействия различных органов и систем организма до работы нейронных ансамблей [5, 13], что значительно усложняет процесс фармакомоделирования.

Но именно структурно-функциональная организованность определяет высокую устойчивость биологического вида, его формы, оптимальное взаимодействие с внешней средой и, в конечном итоге, способность биосистем с помощью различных *структурных* реализаций добиваться однотипного *функционального* результата при действии лекарств [6].

Биосистемам вообще присуще свойство *нестационарности,* проявляющееся в изменении во времени распределения реакций на один и тот же набор лекарств, сигналов внешней среды или смежных иерархических уровней. В то же время сложность анализа фармакосистем определяется присутствием в них двух, казалось бы, взаимоисключающих свойств, а именно: *структурной дискретности и функциональной непрерывности* [5]. Это в наибольшей полноте проявляется в ток-

сикологии, фармакологии и, в особенности, в таких их разделах, как *токсикокинетика* и *фармакокинетика*.

Структуры фармакокинетики

При анализе и моделировании параметров биохимических, фармакологических и иных кинетических показателей человека и животных отображаются, казалось бы, во всей полноте двух- и трехмерные точечные значения, но на самом деле в этих показателях отсутствует главная составляющая – *динамика*. В реальной ситуации эти показатели чрезвычайно динамичны в скоростях взаимодействия лекарств с организмом, со скачкообразным *структурно дискретным* лиганд-рецепторным процессом и *функционально непрерывным* процессом всасывания, метаболизма и экскреции лекарств (рис. 5.1). Иными словами, прослеживаются явления неоднородности параметров фармакодинамических и фармакокинетических моделей в их структурной *лабильности*, дискретности и *консервативности* функциональной непрерывности [5, 16].





NB! Фармакокинетика – одна из основополагающих, базовых дисциплин в экспериментальной и клинической фармакологии, изучающая перемещение в организме человека лекарства при его введении и выведении. Она изучает то, что делает организм с лекарством в пространстве и во времени.

Кажущаяся дискретность и скачкообразность изменения значений отдельных параметров в своей основе является функционально непрерывным процессом, связывающим фармакокинетические структуры и параметры с функционально непрерывными фармакодинамическими эффектами.

Наглядным примером соотношения дискретности и непрерывности является *фармакокинетическое моделирование* [8, 11, 12, 28]. Поскольку в процессе изложения мы будем к нему обращаться неоднократно, дадим некоторые определения и пояснения. Фармакокинетические параметры, как и все в природе, меняются непрерывно, тогда как их измерение и выявление структурных элементов осуществляется дискретно.

На рис. 5.2 и 5.3 даются функционально непрерывные графики изменения концентрации препаратов в плазме крови, построенные на основе структурно-дискретных значений и временных параметров забора крови у человека и животных. Цель таких исследований заключается в получении достоверных изменений в особых точках α-, β_1- и β_2-фаз нарастания и падения концентраций изучаемого препарата [8, 12].

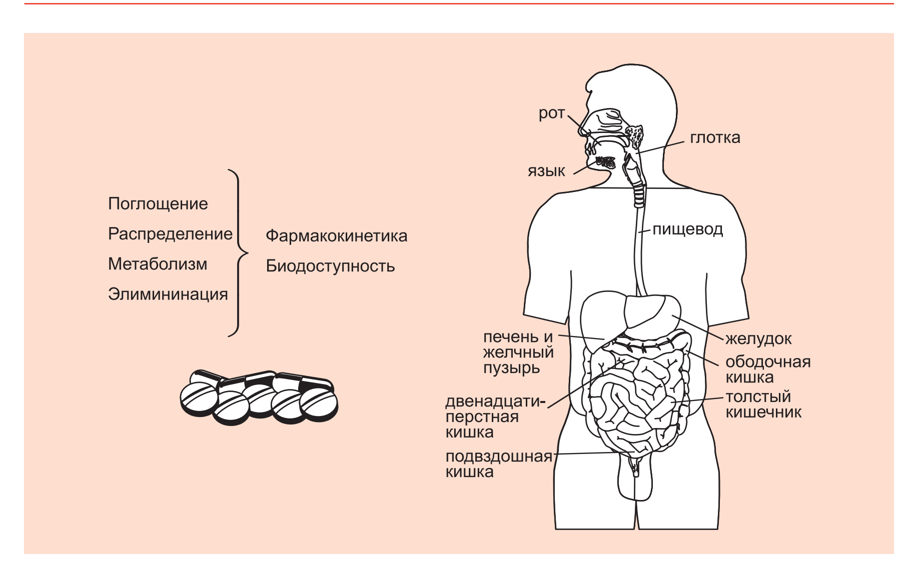


Рис. 5.1. Принципы поглощения – распределения – метаболизма – элиминации лекарственных препаратов

Параметр α называют константой скорости распределения препарата в организме, а параметр β – константой скорости терминальной элиминации. Последнему соответствует терминальный период полувыведения препарата $(t_{1/2}) = \ln (2/\beta)$.

Поглощение и распределение лекарственных препаратов в организме, а затем их удаление – взаимосвязанные процессы. Они зависят от способности молекул лекарственных препаратов преодолевать различные барьеры, которыми буквально насыщен весь организм. Эти барьеры представляют собой фосфолипидные мембраны.

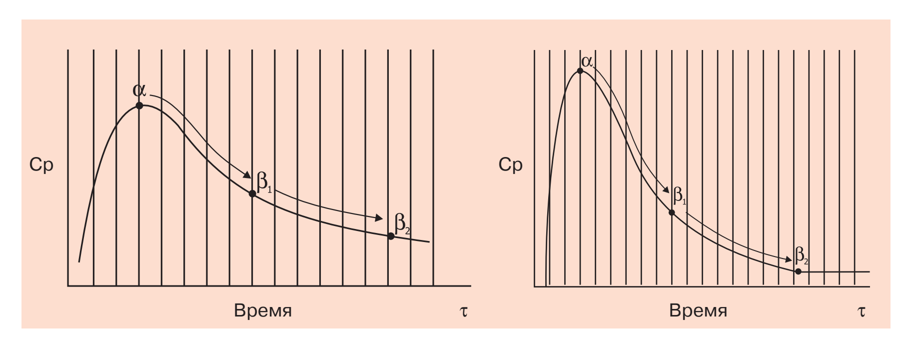
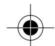


Рис. 5.2. Регламент взятия проб крови для фармакокинетических исследований при $t_{1/2} = 24$ ч

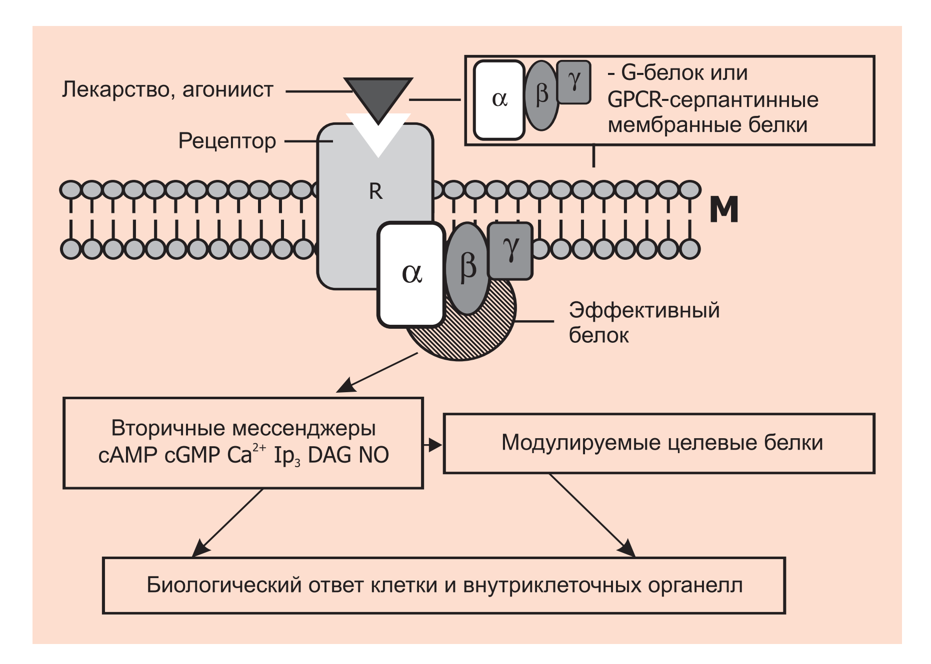
Рис. 5.3. Регламент взятия проб крови для фармакокинетического моделирования при $t_{1/2} = 2$ ч





Основу мембран (рис. 5.4) образует двойной слой фосфолипидных молекул, ориентированных полярными головками в сторону водной фазы. Белковые молекулы могут располагаться по обе стороны от фосфолипидных слоев или же внедряться внутрь их в виде белковых глобул. Лекарственный препарат или любой другой агонист взаимодействует с мембраной и либо взаимодействует с рецепторными белками, либо путем эндоцитоза проникает внутри клетки. Функции переносчика во втором случае выполняют G-белки или сопряженные с ними GPCR-рецепторы, которые представляют собой серпантинные мембранные белки. Через эффекторные белки, вторичные мессенжеры, модулируемые целевые белки лекарства достигают цели, вызывая биологический ответ клетки.





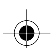


Рис. 5.4. Гипотетическая схема моделей взаимодействия лекарств и иных агонистов с фосфолипидными мембранами (M), мембранными белками (G, GPCR) и вовлечением в процесс вторичных мессенджеров и модулируемых целевых белков

Известно, что лекарственные препараты могут преодолеть фосфолипидные мембраны с помощью нескольких механизмов: *пассивной диффузии*, *облегченной диффузии* (которая идет при участии переносчиков), *фильтрации* и *активного транспорта*. При изучении кинетики лекарственных препаратов очень важно представлять основные

механизмы, способные повлиять на скорость и степень проникновения молекул лекарств через мембранные барьеры организма. Необходимо сознавать, что независимо от пути введения препарат преодолевает огромное число мембранных преград, до того как окажется там, где осуществляется его терапевтическое действие и развивается ожидаемый врачом эффект (рис. 5.5). Интерес врачей к клинической фармакологии и ее составной части – фармакокинетике – вызван надеждой на то, что это направление позволит создать глубокие научные, объективные основы эффективного и безопасного применения лекарств. До появления фармакокинетики лечение лекарствами оставалось искусством врача, которое вырабатывалось многолетним использованием метода «проб и ошибок». Фармакокинетика вносит существенные изменения в науку о том, как лечить лекарствами.

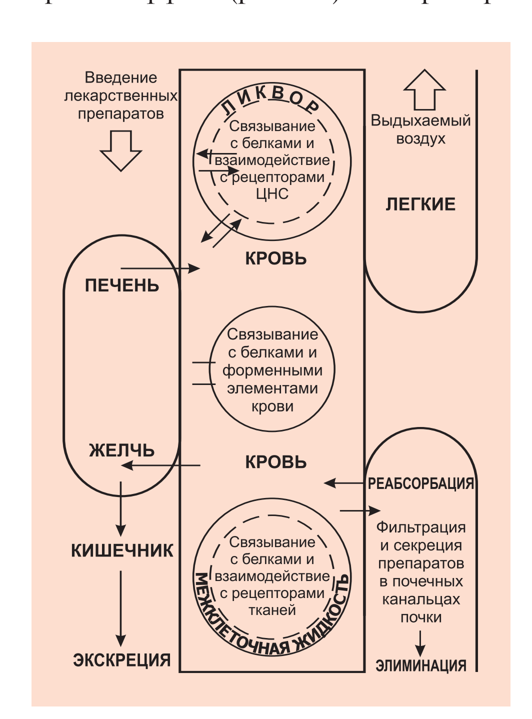
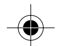


Рис. 5.5. Схематическое представление фармакокинетических процессов

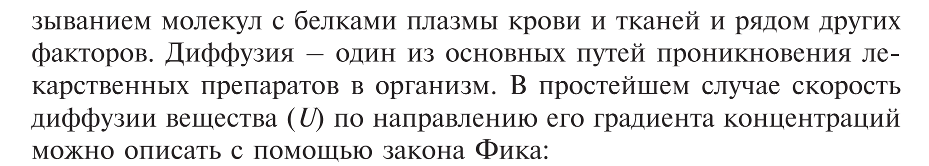
Параметры фармакокинетики

Многочисленные показатели кинетики лекарств в организме отражают все стороны того, что с ними происходит от проникновения до элиминации. Дадим краткое описание этого процесса для того, чтобы понять насколько взаимосвязаны проявления фармакокинетики и фармакодинамики лекарств.



Диффузия – это процесс распределения молекул одного вещества среди молекул другого. Простейший пример пассивной диффузии мы можем наблюдать при растворении сахара в стакане чая. Подобный процесс распределения молекул лекарственных веществ наблюдается и в водной фазе крови или межтканевой жидкости, но в организме эти процессы усложняются еще рядом факторов: ионизацией молекул, свя-



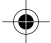


зыванием молекул с белками плазмы крови и тканей и рядом других факторов. Диффузия – один из основных путей проникновения лекарственных препаратов в организм. В простейшем случае скорость диффузии вещества (U) по направлению его градиента концентраций можно описать с помощью закона Фика:

$$U = D \cdot \frac{dc}{dx} \qquad (5.1)$$

где D – коэффициент диффузии, dc/dx – градиент концентраций.

Диффузия в водной фазе. Это процесс ограниченной емкости, который обычно возникает после проникновения лекарств через эпителиальные поверхности (роговицу, эпителий кишечника и мочевого пузыря), причем этот механизм некоторым образом напоминает и фильтрацию молекул через ионные каналы, но об этом ниже. Поскольку эпителиальные клетки прилегают друг к другу плотнее, чем клетки капилляров, только очень небольшие молекулы (с молекулярным весом 100–150, например ионы лития или метанол) могут проходить через небольшие промежутки в мембранах. Для сравнения скажем, что у большинства капилляров значительно более крупные промежутки между клетками, и через них могут проникать молекулы с весом до 20000–30000. Капилляры мозга в большинстве случаев имеют меньшие размеры пор.

Диффузия в липидной фазе. Преодоление клеточных мембран при наличии хорошего растворения в липидах мембран и дальнейшего пассивного транспорта молекул по направлению градиента концентраций – следующий важный механизм распределения препаратов в организме. Очевидно, что степень растворимости в липидах по отношению к растворимости в воде (обычно определяемая как коэффициент распределения октанол–вода) тем выше, чем лучше препарат проникает через мембраны.

Диффузия при ионизации. Большинство лекарственных препаратов – это электролиты (слабые органические кислоты или основания), и поэтому степень их ионизации зависит от pH среды, в которой они находятся. Степень диссоциации слабой кислоты в воде определяется уравнением Гендерсона-Хассельбаха

$$\alpha = \frac{[A^-]}{[A^-] + [HA^+]} \qquad (5.2)$$

и соответствует реакции диссоциации:

$$[HA] \leftrightarrow [H^+] + [A^-] \qquad (5.3)$$

Степень ионизации для основания, также описываемая уравнением Гендерсона-Хассельбаха, отличается от предыдущего уравнения только числителем:

$$\alpha = \frac{[HA]}{[A^-] + [HA]} . \qquad (5.4)$$

Между pH среды, константой диссоциации и степенью ионизации существует взаимосвязь:

$$pH = pK_a \pm \lg [a / (1 - a)] , \qquad (5.5)$$

где знак «плюс» отвечает кислоте, а знак «минус» — основанию; pK_a — отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации.

Известно, что при введении внутрь лекарственный препарат проходит через области с сильно различающимися значениями pH: в желудке значение pH равно примерно 1,0, около 6,8 в верхних отделах и около 7,6 в нижних отделах тонкого кишечника. Однако во многих других органах и тканях организма значение pH практически постоянно и равно 7,4. В моче pH изменяется от 4,6 до 8,2, что создает довольно широкий диапазон возможностей для регуляции пассивной диффузии и реабсорбции лекарств в тубулярной системе почек. Как уже указывалось выше, доля ионизированных молекул препарата связана с pH и pK_a. Если они равны (pH = pK_a), то соотношение между ионизированной и неионизированной частями препарата равно 50%:50% (то есть половина препарата находится в растворимой и половина — в нерастворимой в липидах форме).

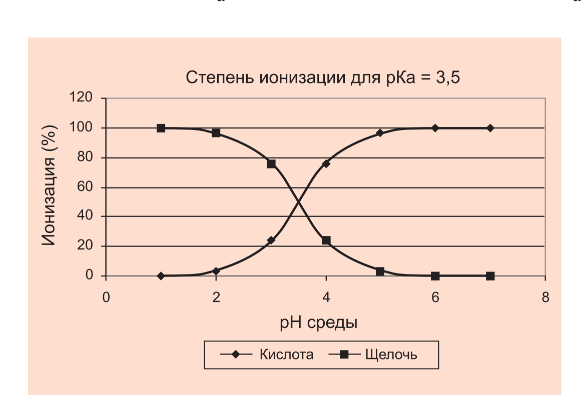


Рис. 5.6. Зависимость степени ионизации лекарственного препарата от величины pH среды, в которую он попадает

Из рис. 5.6 видно, что для кислоты и щелочи при одинаковых модулях значений pK_a графики зеркально симметричны относительно точки, где pH = pK_a.

Ацетилсалициловая кислота (pK_a = 3,5) и фенобарбитал (pK_a = = 7,24) являются кислотами, и с повышением pH становятся все более ионизированными и все хуже растворяются в липидах. Поэтому кислые препараты лучше вса-




сываются в желудке, чем в кишечнике. На рис. 5.7 приведены некоторые лекарственные средства, для которых зависимость скорости элиминации почками от pH имеет клиническое значение (аспирин – pK_a = 3,5 и фенобарбитал – pK_a = 7,2). При увеличении значений pK_a график смещается вправо, причем точка перегиба соответствует точке, где pH = pK_a.

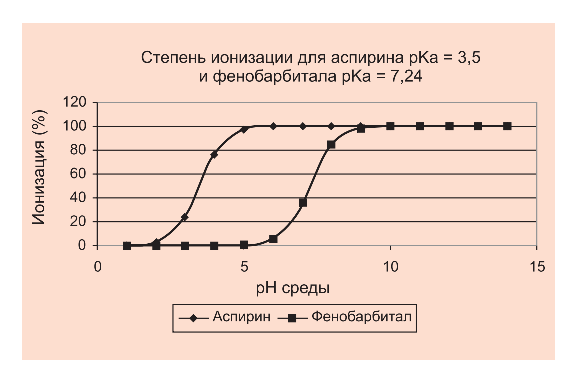


Рис. 5.7. Графики зависимости степени ионизации аспирина (pK_a = 3,5) и фенобарбитала (pK_a = 7,2) от величины pH среды, в которую они попадают

Изменение величины pH мочи оказывает существенное влияние на скорость элиминации лекарств, преимущественным органом удаления которых являются почки. Ощелачивание мочи может приводить к значительному усилению элиминации кислых соединений через почки, например при отравлениях фенобарбиталом, ацетисалициловой кислотой и т.д. (рис. 5.8). В то же время большая часть барбитуратов, которые имеют более высокие значения pK_a (барбитал – 7,8; секобарбитал – 7,9; пентобарбитал – 8,03), чем у фенобарбитала, будут при pH крови 7,4 не ионизированы и, следовательно, хорошо растворимы в липидах. Например, эфедрин (pK_a = 9,6) в этих условиях имеет число нейтральных молекул лишь около 0,62%, тогда как для тиопентала (pK_a = 7,6), пентобарбитала (pK_a = 8,03) и гексобарбитала (pK_a = 8,19) в тех же условиях оно составляет 61,3, 81,37 и 86,1% соответственно.

Изменения pH среды оказывает влияние на диффузию лекарственных препаратов через мембранные барьеры. На рис. 5.8 это представлено на примере процессов реабсорбции в почечных канальцах. Экскреция салициловой кислоты (метаболита ацетилсалициловой кислоты) возрастает при ощелачивании мочи вследствие того, что соединение находится в ионизированной, плохо растворимой в липидах форме соли натрия (рис. 5.8 слева). Экскреция фенамина (слабого основания) увеличивается при подкислении мочи (рис. 5.8 справа), потому что фенамин переходит в форму соли из растворимого в липидах свободного основания.

Степень ионизации зависит от pH среды и pK_a препарата, которая представляет собой отрицательный логарифм константы равновесной





диссоциации и постоянна для каждого препарата во внутренней среде организма. Знание величин pK_a препарата и pH среды позволяет определить отношение ионизированной (C_i) к неионизированной (C_u) концентрации препарата. Это отношение задается уравнениями Гендерсона-Хассельбаха:

$$\mathrm{Lg}\,(C_i/C_u) = \mathrm{pH} - pK_a \text{ — для слабых кислот,} \qquad (5.6)$$

$$\mathrm{Lg}\,(C_u/C_i) = \mathrm{pH} - pK_a \text{ — для слабых оснований.} \qquad (5.7)$$

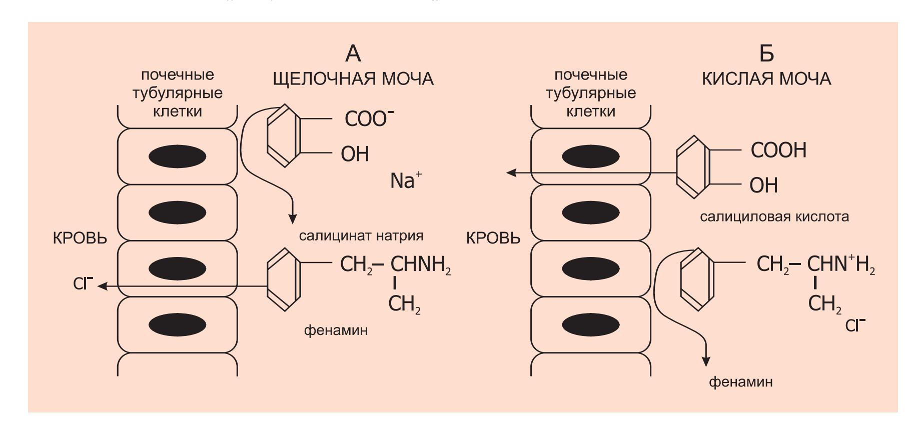


Рис. 5.8. Влияние изменений pH среды на диффузию лекарственных препаратов




Таким образом, многие лекарственные средства представляют собой либо слабые кислоты, либо слабые основания, и, следовательно, они до некоторой степени ионизированы в той среде, куда попадают при распределении в различные разделы организма. В некоторых случаях неионизированная часть лекарственного препарата хорошо растворима в липидах. Соответственно, неионизированная форма лучше проникает сквозь клеточную мембрану. Поэтому очень важно знать степень ионизации препарата в той среде, откуда он всасывается в организм или распределяется по тканям и органам.

Транспорт с переносчиком. Одна из разновидностей облегченной диффузии — *обменная*. Название этого типа диффузии возникло из-за того, что существующие в организме *молекулы-переносчики* связываются с одним веществом на одной стороне мембраны, переносятся внутрь клетки, диссоциируют с первым веществом, связываются с молекулой второго вещества на внутренней поверхности мембраны и переносят ее в обратном направлении, или же переносчик возвращается сам.

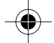
Система, осуществляющая облегченную диффузию, как правило, имеет тенденцию к насыщению. В этом случае уравнения пассивной

диффузии не позволяют адекватно описать кинетику транспорта через мембрану [21]. Однако можно воспользоваться уравнением, аналогичным уравнению Михаэлиса-Ментен:

$$V = \frac{V_{max} \cdot C}{K_{50\%} + C}, \tag{5.8}$$

где V_{max} – максимальная скорость потока, соответствующая условиям насыщения переносчика веществом; C – концентрация переносимого вещества (лекарственного препарата); $K_{50\%}$ – константа, соответствующая концентрации, при которой скорость переноса равна половине максимальной.

Скорость протекания того или иного кинетического процесса [8, 19, 37], описанная уравнением (5.8), позволяет рассчитать скорость транспорта лекарственного препарата (V) при определенной концентрации этого же вещества. При повышении концентрации лекарства после наступления насыщения переносчика или процесса наступает фаза плато; этому максимуму соответствует максимальная скорость реакции V_{max} (рис. 5.9 слева). Константа $K_{50\%}$ известна как константа Михаэлиса и характеризует концентрацию лекарственного препарата, соответствующую 50% от максимальной скорости протекания какого-либо кинетического процесса.



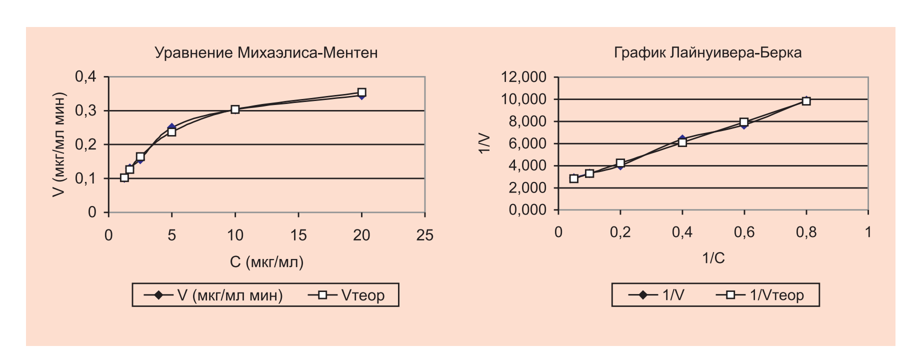



Рис. 5.9. Расчет параметров уравнения Михаэлиса–Ментен с помощью метода обратных координат: слева – обычные координаты; справа – обратные координаты

Для расчета параметров уравнение (5.8) преобразуется в линейную форму с помощью метода обратных координат, известного как уравнение Лайнуивера–Берка (рис. 5.9 справа):

$$\frac{1}{V} = \frac{K_{50\%}}{V_{max}} \cdot \frac{1}{C} + \frac{1}{V_{max}}. \tag{5.9}$$

Точка пересечения графика с осью ординат дает величину $1/V_{max}$, тогда как наклон равен $K_{50\%}/V_{max}$. Поскольку данные изображаются в координатах зависимости обратных величин $1/V$ от $1/C$, возникает возможность получить параметры $K_{50\%}$ и V_{max} с помощью регрессионного анализа.

Величины концентраций лекарственного препарата C (мкг/мл) и соответствующая скорость V (мкг/мл мин) для реакции ферментативного катализа приведены в таблице 5.1. Найдем максимальную скорость транспорта препарата V_{max} и величину константы Михаэлиса $K_{50\%}$.

Расчет коэффициентов линейной регрессии дает наклон = 9,32 и ординату = 2,36. Поэтому $1/V_{max}$, = 2,36, или V_{max} = 0,424 мкг/мл мин, а $K_{50\%}$ = (наклон) × (V_{max}) = 3,95 мкг/мл.

Таблица 5.1

Расчет параметров уравнений Михаэлиса-Ментен и Лайнуивера-Берка

C (мкг/мл)	1,25	1,67	2,5	5,00	10,0	20,0
V (мкг/мл мин)	0,101	0,13	0,156	0,25	0,303	0,345
$1/C$	0,8	0,599	0,4	0,2	0,10	0,05
$1/V$	9,90	7,69	6,41	4,00	3,3	2,9

Фильтрация, как один из механизмов, позволяющих молекулам лекарственного препарата преодолевать мембраны, играет меньшую роль в процессах распределения препаратов в организме, поскольку через поры в мембранах клеток могут проникать только относительно небольшие молекулы (с молекулярным весом около 1000), например, мочевина (молекулярный вес 60). В гломерулах почек имеются гораздо более крупные поры, и поэтому почти все препараты, не связанные с белками плазмы крови, хорошо фильтруются через них.

Активный транспорт. Ряд транспортных процессов, имеющих важное значение для организма, протекает при участии переносчиков. Например, выше мы уже упоминали облегченную или обменную диффузию. Однако активный транспорт, в дополнение к этому, осуществляется за счет использования метаболической энергии. Обычно это связано с транспортом молекул против химических и электрических градиентов, в силу чего этот транспорт называют *активным*.

Всасывание лекарственных веществ в ЖКТ. При приеме лекарственных препаратов внутрь скорость их всасывания изменяется по мере попадания в различные отделы желудочно-кишечного тракта. Неболь-

шие нейтральные молекулы (например, спирты и вода) хорошо всасываются в желудке, поглощение же других препаратов зависит от его секреторной активности.

Различия между внутриклеточной pH и концентрацией ионов водорода в ЖКТ может приводить к обращению диффузии лекарственных препаратов в сторону просвета кишечника. Например, слабые основания, введенные парентерально, могут появляться в содержимом кишечника. В то же время в щелочной среде тонкого кишечника слабощелочные соединения существуют в виде свободных оснований и хорошо всасываются в кровь.

Концепция компартментов

С кинетической точки зрения организм можно представить в виде совокупности отделов или камер (компартментов), куда молекулы лекарственных препаратов попадают с различной скоростью [8, 16, 28, 35, 47]. Фактически, «с точки зрения молекулы», организм — это совокупность сообщающихся сосудов или резервуаров, куда можно попасть очень быстро (обычно это кровь и межтканевая жидкость), затем уже более медленно в ткани и органы, имеющие хорошее кровоснабжение (мышцы, печень, почки, легкие, мозг и т.д.), и, наконец, гораздо медленнее (кости, стекловидное тело, ногти, волосы). Скорость проникновения в ткани зависит от кровоснабжения этих тканей и характеристик растворимости и ионизации молекул препаратов. Лучше всего насыщаются препаратами так называемые хорошо перфузируемые ткани, где объем и скорость кровотока достаточно высоки.





Одним из таких отделов обычно считают плазму крови (рис. 5.10). После того как препарат попадает в кровь, дальнейший характер распределения зависит от его растворимости в липидах, степени связывания с белками плазмы крови и различий в региональном кровотоке (табл. 5.2).

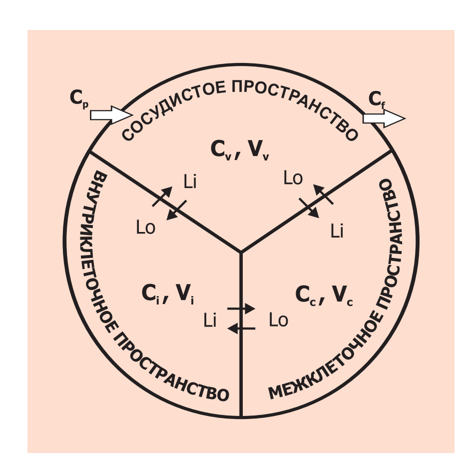
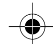


Рис. 5.10. Формализованное представление любого органа при его фармакомоделировании, где: *Cf* – свободные фракции препаратов; *Cp*- их концентрации в плазме; *Li, Lo* –перемещение через клеточные мембраны, капилляры, ГГБ, ГЭБ и т.д.

Таблица 5.2

Кровоток через некоторые ткани в организме человека (для среднего веса 70 кг)

Ткань	Масса (кг)	Кровоток (мл/мин)	В долях от сердечного выброса (%)
Мозг	1,4	750	13,9
Сердце	0,3	250	4,7
Печень	2,9	1500	27,8
Почки	0,3	1260	23,3
Скелетные мышцы	34,4	840	15,6
Кожа	4	462	8,6
Плацента и плод (в конце беременности)	3,8	500	9
Весь организм	70	5400	100




Стенки капилляров хорошо проницаемы как для водорастворимых, так и для молекул лекарств с высокой липофильностью. Некоторые водорастворимые препараты (например, стрептомицин), однако плохо растворяются в липидах и плохо всасываются и из кишечника, поэтому их вводят парентерально. Такие препараты обычно обнаруживаются только во внеклеточных пространствах организма, но не проникают в мозг и другие области, а потому не оказывают действия на центральную нервную систему и другие органы, попасть в которые можно, только преодолев мембранные барьеры.

Препараты, растворимые в липидах (например, средства для ингаляционного наркоза, барбитураты, этиловый спирт), быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо обнаруживаясь во внеклеточных и внутриклеточных областях. Причем, вначале попав в систему кровообращения, молекулы липофильного лекарственного средства продолжают переноситься в другие отделы организма (табл. 5.3).

Если препарат в достаточно сильной степени связывается с белками плазмы крови, то он может остаться в системе кровообращения вплоть до элиминации, так как только его незначительное количество (так называемая свободная фракция) способна покинуть систему кровообращения и перейти в ткани.

Для того чтобы представить особенности поглощения, распределения, метаболизма и выведения лекарственных препаратов из организма, влияния этих процессов на проявления действия лекарственных препаратов, создаются *специальные* кинетические модели. Эти

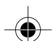
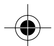



Таблица 5.3



Физические объемы некоторых отделов организма, в которые могут распределяться препараты (л/кг)

Отдел	Объем	Примеры
Общее количество воды в организме	0,6 л/кг	Небольшие водорастворимые молекулы, например, этанол
Внеклеточная жидкость	0,2 л/кг	Большие водорастворимые молекулы, например, маннитол
Кровь (0,08 л/кг) плазма	0,04 л/кг	Молекулы, сильно связывающиеся с белками плазмы, и очень большие молекулы, например, гепарин
Жировая ткань	0,2-0,35 л/кг	Жирорастворимые молекулы, например, ДДТ
Костная ткань	0,07 л/кг	Некоторые ионы, например, свинца, фтора

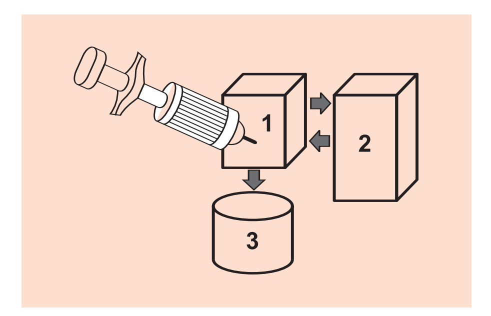


Рис. 5.11. Модель организма можно представить как совокупность резервуаров: 1 – кровь + межклеточная жидкость, в которые быстро проникает лекарственный препарат (быстро перфузируемые ткани); 2 – жировые ткани, кости и т.д. (медленно перфузируемые ткани); 3 – выведение лекарств

модели состоят из однородных с фармакокинетической точки зрения частей, которые называют камерами или *компартментами*.

NB! Модели компартментных систем наиболее популярны в современной клинической фармакологии. Система называется компартментной, когда составляющие ее компоненты могут быть сгруппированы в конечное число гомогенных частей.

По своей сути компартментная модель является структурно и функционально обоснованной и интегрирует в себе совокупность анатомических камер (*структурная дискретность*), связанных с системой кровообращения, биохимическими и физиологическими процессами (функциональная непрерывность), протекающими в органах и тканях (рис. 5.11). В ряде работ [8, 11, 25, 35] компартментные модели предпочитают называть *перфузионными*, хотя это, не меняя сути, упрощает

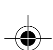
процессы фармакомоделирования. На рис. 5.12 представлена в нашей редакции достаточно функциональная блок-схема структурно-параметрической фармакокинетической модели [43].

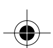
Математические модели, описывающие фармакокинетические процессы, представленные в системе компартментов, исходят из ряда аспектов, основным из которых является распределение препаратов в тканях и органах [8, 11, 38, 43].

Для описания распределения препарата в тканях можно воспользоваться следующим уравнением:

$$V_T \cdot \frac{dC_T}{dt} = Q_T C_{in} - Q_T C_{out}, \qquad (5.10)$$

где V_T – объем тканей; C_T – средняя концентрация препарата в тканях; Q_T – кровоток органа; C_{in} и C_{out} – концентрации препарата на входе и выходе из органа.





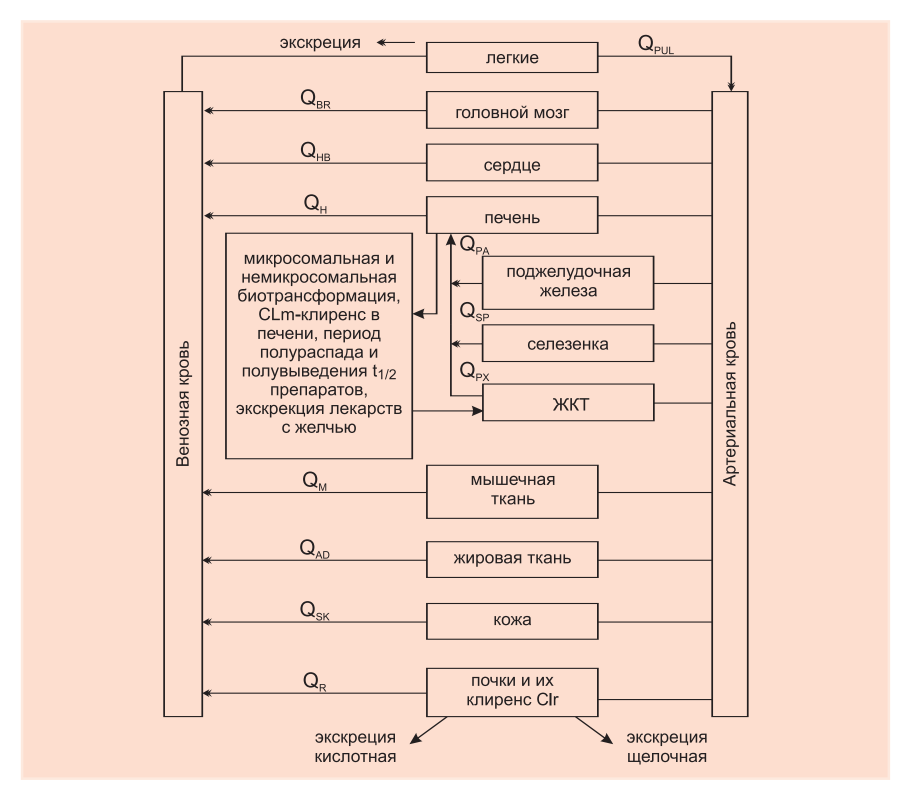


Рис. 5.12. Блок-схема структурно-параметрической функциональной фармакокинетической модели (на основе [43])

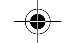
Объемы и показатели скорости кровотока могут быть измерены экспериментально, хотя чаще используются средние данные литературы.

Для формализованных фармакомоделей (рис. 5.3 и 5.4) общее уравнение (5.10) преобразуется в систему уравнений для различных органов и тканей. Так, для артериальной крови оно выглядит как:

$$V_A \cdot \frac{dC_A}{dt} = \left(\frac{C_{pul}}{Kpu_{pul}} - C_A \right) \cdot Q_{pul} . \qquad (5.11)$$

В таком случае для венозной крови (рис. 5.4) это принимает вид:

$$V_V \cdot \frac{dC_A}{dt} = \frac{C_{BR}Q_{BR}}{Kp_{BR}} + \frac{C_{HE}Q_{HE}}{Kp_{HE}} + \frac{C_H Q_H}{Kp_H} + \frac{C_R Q_R}{Kp_R} + \frac{C_M Q_M}{Kp_M} + $$
$$+ \frac{C_{SK}Q_{SK}}{Kp_{SK}} + \frac{C_{AD}Q_{AD}}{Kp_{AD}} + I . \qquad (5.12)$$




Более сложные процессы распределения биотрансформации, полураспада и полувыведения препаратов и их экскреция в почках, печени, легких требуют более утонченного математического аппарата для их описания. Дадим упрощенные уравнения, описывающие процессы распределения лекарств в компартменте легких:

$$V_{pul} \cdot \frac{dC_{pul}}{dt} = \left(C_V - \frac{C_{pul}}{Kp_{pul}} \right) \cdot Q_{pul} . \qquad (5.13)$$

Уравнение для печени будет выглядеть:

$$V_H \frac{dC_H}{dt} = (Q_H - Q_{GI} - Q_{PA} - Q_{SP}) \cdot C_A + \frac{C_{GI}Q_{GI}}{Kp_{GL}} + \frac{C_{SP}Q_{SP}}{Kp_{SP}} + \frac{C_{PA}Q_{PA}}{Kp_{PA}} +$$
$$+ \frac{C_H Q_H}{Kp_H} - Clu_H \frac{C_H}{Kp_H}, \qquad (5.14)$$

а для почек более компактно:

$$V_{Rl} \cdot \frac{dC_R}{dt} = \left(C_A - \frac{C_R}{Kp_R} \right) \cdot Q_R - Clu_R \frac{C_R}{Kpu_R} . \qquad (5.15)$$

Уравнение для любого неэлиминирующего органа или тканей будет иметь форму:

$$V_T \cdot \frac{dC_T}{dt} = \left(C_A - \frac{C_T}{Kp_T} \right) \cdot Q_T , \qquad (5.16)$$

где Clu_{RH} – почечный (*R*) или печеночный (*H*) клиренс несвязанной фракции (мл/мин/кг); Kpu_R – равновесное отношение несвязанных концентраций препарата в ткани (*T*) к его уровню в плазме для данного органа; Kp_T –равновесное отношение концентраций препарата в ткани (*T*) к его уровню в плазме для данного органа; V_T – объем соответствующего органа (мл); *C* – концентрация препарата в соответствующем органе или ткани (мг/мин/кг); *I*(*t*) – функция внутривенного введения.

Для сопоставления эффекта от введения препарата с его содержанием в организме наиболее часто используют его концентрацию в плазме крови. Существует несколько подходов к анализу связи «концентрация–эффект» [3, 7, 8, 9].




Один из них применяется в тех случаях, когда эффект является той или иной функцией концентрации препарата в плазме, то есть в центральной камере. Этот подход часто оказывается непригодным, так как подразумевается, что эффект и концентрация препарата в плазме достигают максимума одновременно. Однако существует много примеров отставания максимального эффекта от момента достижения максимальной концентрации в плазме крови. В этих случаях кривые зависимости наблюдаемого эффекта от концентрации образуют петлю, которую называют петлей гистерезиса. При этом одной и той же концентрации препарата в плазме крови соответствуют два различных значения эффекта.

Для устранения подобной неоднозначности необходимо сравнивать эффект не с концентрацией препарата в плазме, а с концентрацией веществ в одной из периферических камер модели, которая соответствует тем органам и тканям, где происходит специфическое взаимодействие препарата с рецепторами [6, 8, 39].

Важно отметить, что интерпретировать один и тот же набор данных всегда можно с помощью нескольких вариантов моделей. Это связано прежде всего с тем, что существует несколько этапов переноса препарата из плазмы крови в биофазу вплоть до наблюдаемого эффекта препарата. Чрезмерное упрощение и исключение ключевых этапов перераспределения препаратов может привести к неправильной трактовке ситуации. Простейшая связь существует там, где наблюдается прямая корреляция между концентрацией в плазме крови и эффек-

том. В этом случае его нарастание и уменьшение идет параллельно изменениям концентрации в плазме крови. При этом промежуточные процессы протекают быстро и не влияют на линейность корреляции. Моделируются подобные явления не так просто, но иногда достаточно установления констант пропорциональности, связывающих концентрацию и эффект [2, 4, 7, 21].

Упрощенная однокамерная модель

Количественный анализ изменений концентраций лекарственных препаратов в плазме крови дает большой объем информации для дальнейшей детализации особенностей фармакокинетических процессов. Однако в некоторых случаях исследователь не располагает данными о содержании лекарственных препаратов в плазме крови.

Рассмотрим для начала идеальный случай, когда препараты выводятся из организма только посредством *почечной экскреции*. В этом случае можно оценить некоторые параметры фармакокинетики, проанализировав скорость их выведения с мочой. Обычно при этом используют предположение о том, что скорость почечной элиминации прямо пропорциональна концентрации препарата в водной фазе плазмы (а при отсутствии связывания с белками плазмы – концентрации в плазме). Тогда, также предполагая, что значение pH мочи постоянно и возможная тубулярная секреция не зависит от концентрации, можно записать:




$$dQ_r/dt = -Cl_r\ , \qquad (5.17)$$

где dQ_r/dt – скорость почечной секреции; Cl_r – величина почечного клиренса.

Из общего вида этого уравнения следует, что кривая скорости почечной экскреции препарата имеет такую же форму, что и кривая концентрации препарата в плазме крови. Поэтому период полувыведения препарата можно выявить по кривой скорости почечной экскреции. Однако по этой кривой невозможно оценить величину кажущегося объема распределения, потому что общий клиренс препарата из организма зависит не только от скорости выведения с мочой, но и от метаболизма в печени, а также от выведения через другие органы и системы, через легкие, при секреции с желудочным соком, с желчью, с потом и т.д.).

Использование однокамерной фармакокинетической модели позволяет найти точные количественные взаимоотношения, существующие между скоростью падения концентрации лекарства в плазме кро-

ви и величиной почечного клиренса. Мы уже условились и пока полагаем, что элиминация идет только за счет почечной экскреции.

Тогда можно утверждать, что скорость убыли препарата Q из организма равна скорости элиминации препарата U, выделяемого в мочу в неизмененном виде:

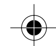
$$dQ_r/dt = -dU/dt\,, \tag{5.18}$$

где dQ_r/dt – скорость падения общего количества препарата Q в организме; dU/dt – скорость нарастания общего количества препарата U в моче.

Если предположить, что U — кумулятивное (общее) количество препарата, удаленное за достаточно большой промежуток времени, то, поскольку мы условились, что процессы удаления молекул лекарства имеют первый порядок, обе скорости пропорциональны количеству препарата в организме, или количеству препарата, еще не попавшего в мочу:

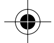
$$U_\infty - U = Q_r\,. \tag{5.19}$$

Тогда можно записать:



$$dQ_r/dt = -(k_e)_r\,Q\,. \tag{5.20}$$

$$dU/dt = (k_e)_r\,(U_\infty - U). \tag{5.21}$$



Полулогарифмический график зависимости количества (еще не удаленного с мочой) препарата от времени (рис. 5.13) позволяет оценить величину $(k_e)_r$:

$$\ln\,(U_\infty - U) = -\,(k_e)_r t + \ln U_\infty\,, \tag{5.22}$$

где U_∞ – общее количество удаленного с мочой препарата, U – количество удаленного с мочой препарата к моменту t.

Уравнение (5.22) позволяет оценить константу скорости первого порядка $(k_e)_r$ для почечной экскреции неизмененного препарата и сумму констант для других путей удаления препарата из организма, которая равна разности $k_m = (k_e - (k_e))_r$:

$$\frac{U_\infty}{D - U_\infty} = \frac{(k_e)_\gamma}{k_e - (k_e)_\gamma}\,. \tag{5.23}$$

Величину k_m с достаточной точностью можно считать константой скорости метаболизма рассматриваемого лекарства.

В идеальном случае, если бы вся доза попавшего в организм лекарственного препарата удалялась почками, то возникла бы ситуация, изображенная на рис. 5.13.

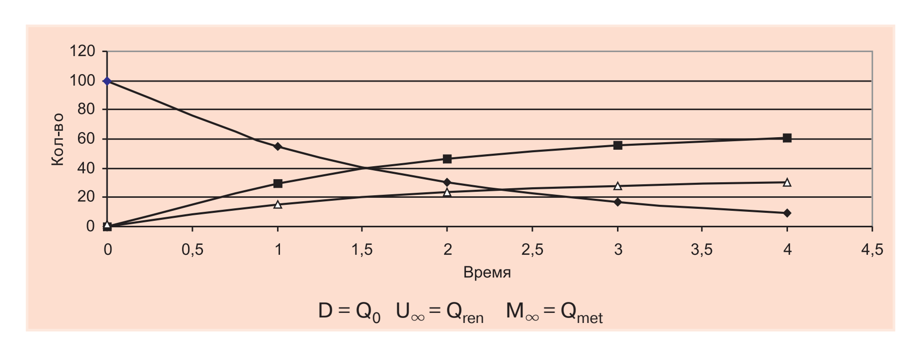


Рис. 5.13. Сопоставимость фармакокинетических параметров элиминации препарата из организма в случае использования однокамерной фармакокинетической модели

При *постоянном внутривенном* введении препарата (рис. 5.14) концентрация его в плазме крови (*Cp*) возрастает до равновесного состояния (Cp_{ss}). При постоянном внутривенном введении препарата, чтобы достичь быстрого эффекта, необходимо вводить нагрузочную дозу, определяющим фактором которой является объем распределения (V_d).

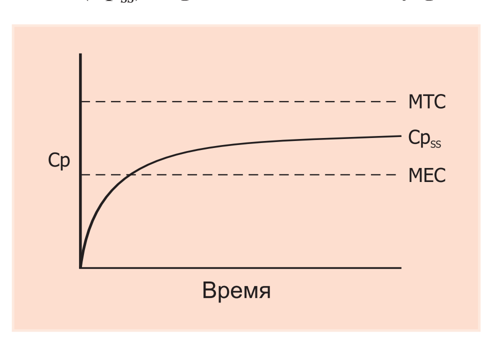
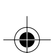
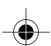


Рис. 5.14. Модель постоянного внутривенного введения препарата: МТС – минимальная токсическая концентрация; МЕС – минимальная эффективная концентрация

Непрерывность и порядок кинетических процессов

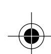
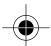
Порядок кинетических процессов. Фармакокинетический анализ связан с оценкой скоростей фармакокинетических процессов. Нулевой порядок имеют кинетические процессы, идущие с *постоянной скоростью*. Подобное кинетическое поведение наблюдается не всегда. Обычно зависимость скорости элиминации препаратов от их концентрации линейна [23]. Тогда говорят о первом порядке кинетических процессов, при котором скорость изменения концентрации пропорциональна его концентрации. В более сложных случаях скорость изменения концентрации лекарственного препарата в организме *нелинейна* и в большинстве случаев подчиняется кинетике Михаэлиса-Ментен.

Количественную оценку элиминации лекарственных веществ, величины доз и частоту их введения определяют с помощью ряда специ-

фических фармакокинетических переменных. Наиболее важными фармакокинетическими параметрами являются клиренс (*Cl*), который определяет поддерживающую и нагрузочную дозы, объем распределения V_d, период полувыведения и время между приемами препарата $t_{1/2}$. В некоторых случаях фармакокинетику лекарственного препарата в организме можно с достаточной полнотой описать в помощью однокамерной фармакокинетической модели, то есть такой же, как и на рис. 5.11, только без компартмента 2. Наиболее наглядным является пример, когда организм представляется как емкость, в которую введено определенное количество лекарственного вещества. Скорость элиминации из однокамерной фармакокинетической модели можно описать с помощью уравнения

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e t}, \qquad (5.24)$$

где C_0 – начальная концентрация препарата в плазме крови; k_e – константа скорости элиминации препарата; t – время.

Период полувыведения можно использовать для оценки длительности действия лекарственных препаратов. Так, через 3,3 $t_{1/2}$ элиминируется 90% лекарственного вещества, а после 6,7 $t_{1/2}$ в организме остается менее 1% выведенной дозы. Следует отметить, что представление организма в виде однокамерной модели – это сильное упрощение. Использовать такую модель можно только тогда, когда распределение препарата в организме достаточно однородно. Второй важный параметр, характеризующий особенности изменения содержания лекарственного препарата в объеме распределения однокамерной фармакокинетической модели, – это *константа скорости элиминации* препарата – k_e. Она равна тангенсу угла наклона линейной части полулогарифмического графика к оси абсцисс (рис. 5.15).

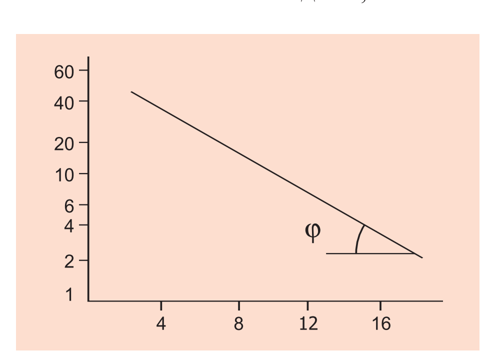


Рис. 5.15. Изменение логарифмов концентрации в зависимости от времени. Ось ординат – логарифм концентрации ln *C*; ось абсцисс (*t*) – обычные величины, в данном случае – время: $k_e = \text{tg}\ \varphi$

Для количественного описания процесса элиминации используется параметр, который носит название *периода полувыведения* лекарственного препарата из организма (его также называют периодом биологического полураспада, периодом биологической полужизни препарата,

периодом полусуществования, полуэлиминации и т.д.). Он равен времени, за которое концентрация препарата уменьшается вдвое

$$C_0/2 = C_0 \cdot e^{-k_e t_{1/2}}, \quad (5.25)$$

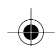
где $t_{1/2}$ – период полувыведения препарата.

Между $t_{1/2}$ и k_e существует простая связь, которая следует из уравнения

$$t_{1/2} = \ln 2/k_e. \quad (5.26)$$

Клиренс и его производные

Когда известны значения кажущегося объема распределения и константы скорости элиминации, можно определить константу клиренса. *Клиренс* (*Cl*) выражается в единицах биологического объема, выводимого из организма в единицу времени. Клиренс происходит от английского *clearance*, что значит «очищение» и определяет способность организма к элиминации определенного объема препарата, растворенного в биологических жидкостях организма [2, 8, 11, 12].




NB! Клиренс – это комбинированные параметры фармакокинетической модели, полученные как произведение скорости удаления (элиминации) вещества из организма на его объем распределения V_d.

Под объемом V_d понимается такой объем, при растворении в котором препарат имел бы ту же концентрацию, что и в плазме крови:

$$Cl = k_e \times V_d, \quad (5.27)$$

где V_d – кажущийся объем распределения лекарственного препарата в организме; k_e – константа скорости элиминации (удаления) препарата из организма.

Чтобы объяснить понятие клиренса, нужно рассмотреть еще два фармакокинетических параметра: константу скорости элиминации препарата из организма и объема распределения препарата (табл. 5.4). Для этого обратимся к рис. 5.16, где изображена кривая изменения концентрации лекарственного препарата в плазме крови (введеного внутривенно) с течением времени.

Пересечение кривой с осью координат позволяет оценить величину начальной концентрации (C_0) в плазме крови:

$$C_0 = D/V_d, \quad (5.28)$$

где D – доза введенного внутривенно лекарственного препарата.

Таблица 5.4

Основные параметры фармакокинетических моделей клиренса

Процесс элиминации	Cl, л/мин	V_d, л	$t_{1/2}$, мин	k_e, мин$^{-1}$
Клиренс = скорости гломерулярной фильтрации из объема = объему внеклеточной жидкости	0,132	12	63,01	0,011
Клиренс = скорости выделения мочи из объема = общему содержанию воды в организме	0,0432	36	577,62	0,0012
Клиренс = скорости тока плазмы в почках из объема = общему содержанию воды в организме	3,456	36	7,22	0,096
Клиренс = скорости тока плазмы в печени из объема = общему объему плазмы в организме	1,65	5	2,10	0,33




Очевидно, что разделив дозу на начальную концентрацию лекарственного препарата, получим величину объема распределения: $V_d = D/C_0$. Этот объем называется кажущимся, так как его величина иногда значительно превышает реальный объем организма.

На рис. 5.16 показан простой математический прием, позволяющий оценить скорость удаления (k_e) лекарственного препарата из плазмы крови. Прием заключается в том, что по оси ординат откладывают логарифм концентрации лекарственного вещества (такой график называется полулогарифмическим, так как одна ось графика – логарифмическая (ln C), а вторая (ось t) – обычные величины, в данном случае – время). График изменения логарифмов концентрации в зависимости от времени превращается в прямую линию, а угол наклона этого графика к оси t позволяет получить количественное значение k_e= tgφ. Общий клиренс препарата – это суммарная скорость элиминации по всем

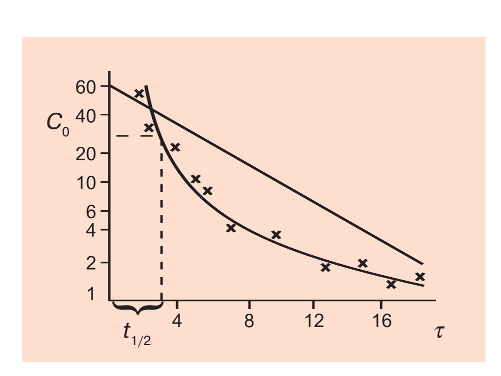


Рис. 5.16. Моделирование изменения концентрации лекарственного препарата в зависимости от времени. Ось ординат – концентрация C; ось абсцисс – время t. Время убывания концентрации препарата в 2 раза – период полувыведения $t_{1/2}$

путям удаления препарата из организма:

$$Cl_{общ} = Cl_{поч} + Cl_{печ}, \qquad (5.29)$$

где $Cl_{общ}$ – клиренс общий; $Cl_{поч}$ – почечный клиренс; $Cl_{печ}$ – печеночный или метаболический клиренс.

Таким образом, клиренс является важным фармакокинетическим показателем, который помогает разработать рациональный режим дозирования препаратов.

Снизить клиренс могут такие факторы, как естественные вариации, метаболизм с насыщением, генетическая ферментативная недостаточность или ингибирование ферментов, почечная и (или) печеночная недостаточность, пожилой или очень юный возраст (рис. 5.17).

Повысить клиренс могут естественные вариации, плохое всасывание, высокая степень метаболизма первичного происхождения (если он врожденно усиленный), индукция ферментов (рис. 5.18).

NB! Изменения концентраций лекарственных препаратов в плазме крови – один из основных методов оценки и моделирования особенностей фармакокинетических процессов.

Однако, если основной путь выведения препаратов из организма – почечная экскреция, то можно оценить их фармакокинетику, проанализировав скорость их выведения с мочой. График зависимости скорости почечной экскреции препарата от времени имеет такую же форму, что и кривая концентрации препарата в плазме крови. Поэтому период полувыведения препарата можно рассчитать по кривой скорости почечной

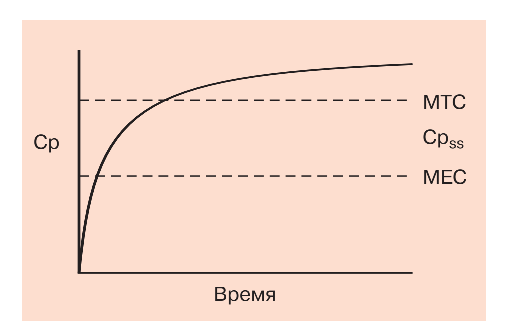


Рис. 5.17. График, на котором концентрация препарата (Ср) в плазме крови выше желаемого уровня при повышенной дозе или замедленном клиренсе

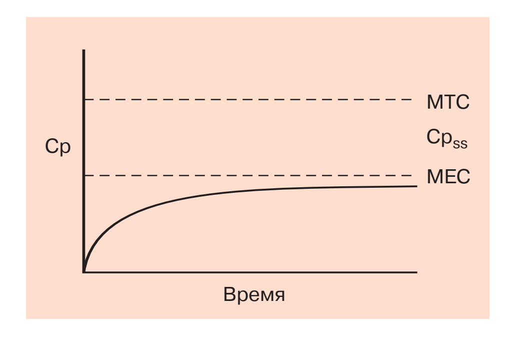
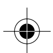


Рис. 5.18. Кривая концентрации препарата в плазме крови ниже желаемого уровня, когда доза или слишком мала или клиренс слишком высокий

экскреции. Недостатком этого способа является то, что по этой кривой невозможно оценить величину объема распределения препарата, так как при этом не учитывается метаболический клиренс препарата, зависящий от емкости метаболизма печени, а также клиренсов других органов и систем [6, 8, 19, 31].

Неоднокамерная фармакокинетика

Однокамерная модель фармакокинетики лекарственных препаратов является достаточно упрощенной и предназначена для первичного понимания сути фармакокинетических препаратов. Чаще фармакокинетика лекарственных средств более реалистично описывается с помощью двухкамерных фармакокинетических моделей (рис. 5.19) и моделей более высокого порядка.

Скорость обмена препарата между плазмой крови и тканями зависит от скорости кровотока, а также от распределения препарата между ними. Кровоток через различные ткани часто зависит от активности и интенсивности протекающих в них обменных процессов и т.д.





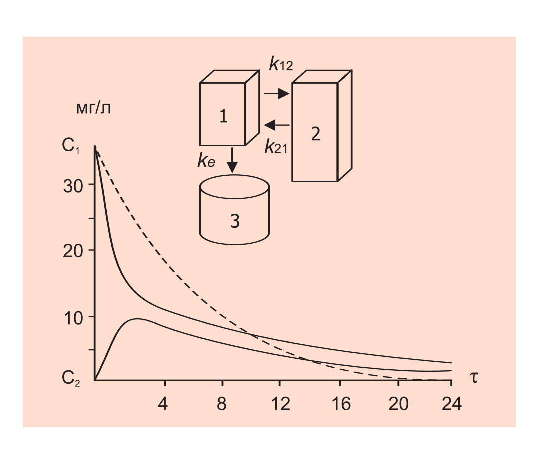


Рис.5.19. Схема двухкамерной фармакокинетической модели: k_{12} – константа скорости переноса лекарственного препарата из центра камеры в периферическую; k_{21} – константа скорости элиминации лекарственного препарата

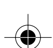
NB! Ткани, где наблюдается быстрое нарастание концентрации лекарственных препаратов, называют хорошо перфузируемыми или центральными.

В некоторых тканях концентрации лекарственных препаратов могут быть выше, чем в плазме крови из-за связывания их с белками тканей. Ткани, не входящие в центральную камеру, обычно объединяются в одну, две и т.д. дополнительные камеры, которые называются *периферическими*. Их называют *медленно перфузируемыми*, так как максимальные концентрации препаратов в них наступают гораздо позже, чем в центральной камере. Когда график зависимости концентрации препарата от времени имеет двухфазный характер, организм рассматривается как *двухкамерная система*, состоящая и цент-

ральной и периферической камер. Это связано с наличием так называемой периферической камеры, куда препарат переносится из плазмы крови (со скоростью k_{12}) и частично депонируется там.

Фармакокинетику двухкамерной фармакокинетической системы удобно проиллюстрировать на примере модели, состоящей их двух частей (рис. 5.20). Тогда внутривенное введение представляет собой быстрое заполнение камеры 1. После этого медленнее начинает заполняться камера 2, до тех пор, пока концентрации в обеих камерах не сравнятся (рис. 5.20 б и 5.20 в). Кинетика распределения в двухкамерной фармакокинетической системе характеризуется тремя константами скоростей: константой скорости элиминации из центральной камеры (k_e) и константами скоростей распределения (k_{12} и k_{21}). Изменения концентраций в центральной (C_1) и периферической (C_2) камерах модели описываются следующими уравнениями:

$$C_1^1 = A_A \cdot e^{-\alpha t} + A_2 \cdot e^{-\beta t}. \quad (5.30)$$



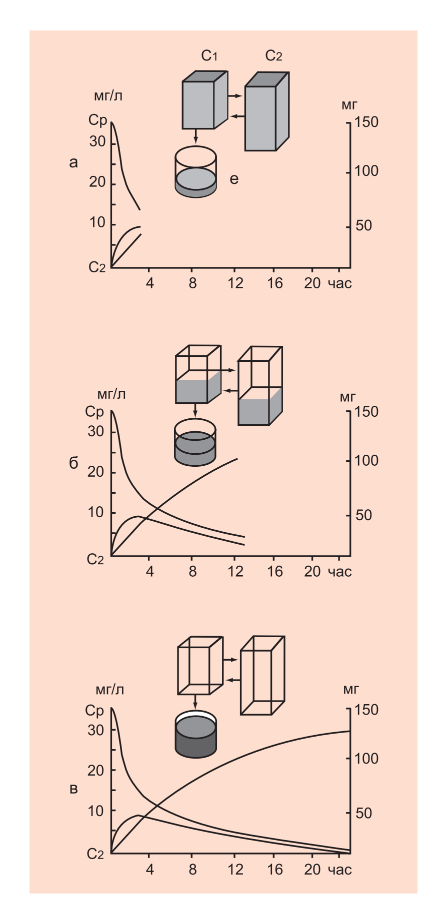
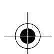


Рис. 5.20. Изменения концентрации лекарственного препарата в центральной камере модели (C_1) и в периферической модели (C_2)



В трехкамерной фармакокинетической модели элиминация исходного вещества и каждого из его метаболитов имеет моноэкспоненциальный характер, если их рассматривать каждый в отдельности. Однако при объединении этих однокамерных звеньев система приобретает новые свойства, анализ которых позволяет выяснить ряд закономерностей, связанных с использованием линейных многокамерных фармакокинетических моделей для изучения метаболизма лекарственных веществ.

Поскольку при рассмотрении однокамерной фармакокинетики мы используем модель, где наблюдается только элиминация и метаболизм препарата, без учета фазы распределения, то соответствующие уравне-

ния, описывающие скорости изменения концентраций исходного вещества и его метаболитов, имеют следующий вид:

$$C_1(t) = C_{10}e^{-\mu t} \qquad (5.31)$$

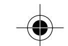
$$C_{m1}(t) = C_{m10}\left(e^{-\mu t} - e^{-q_e t}\right);\ C_{m10} = \frac{q_m \sigma_1 C_{10}}{q_e - \mu}; \qquad (5.32)$$

$$C_{m_2}(t) = C_{m_{20}}\left(e^{-\mu t} - e^{-r_e t}\right); R_{10} = \frac{r_m \sigma_2 C_{10}}{r_e - \mu}. \qquad (5.33)$$

Здесь μ – константа скорости элиминации исходного вещества из организма предполагается равной сумме скоростей превращения исходного вещества в его метаболит:

$$\mu = q_m + r_m. \qquad (5.34)$$

Задача согласования экспериментальных данных с моделью состоит в нахождении таких величин параметров $C_{m_{10}}$, q_e и $C_{m_{20}}$, r_e, для которых достигался бы максимум функций $C_{m_1}(t)$ и $C_{m_2}(t)$ в моменты времени, соответствующие максимальным значением концентраций, а также в том, чтобы величины этих максимумов и дальнейший спад концентраций после их достижения были близки к значениям, полученным в

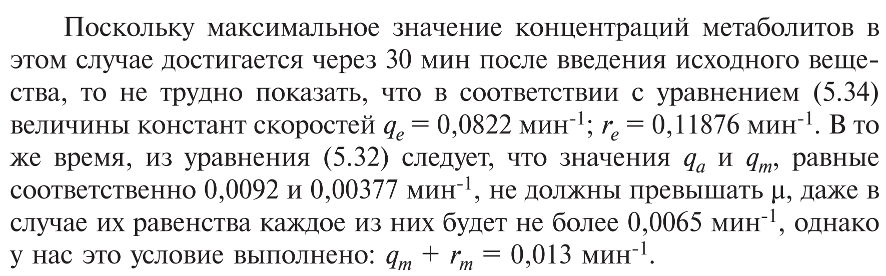



эксперименте. В рассматриваемом случае время достижения максимумов кривыми $C_{m_1}(t)$ и $C_{m_2}(t)$ определяется соотношениями

$$(t_m)_q = \frac{In(q_m / q_e)}{q_m - q_e};\ (t_m)_r = \frac{In(r_m / r_e)}{r_m - r_e} \qquad (5.35)$$

и зависит только от величин $q_{m,}$, q_e и r_m, r_e. С другой стороны, значения концентраций метаболитов в момент достижения максимума функций $C_{m_{10}}(t)$ и $C_{m_{20}}(t)$ определяются величинами $C_{m_{10}}$ и $C_{m_{20}}$. В связи с этим согласование моделей проводится в два этапа: 1) численно определяются величины q_e и r_e, обеспечивающие совпадение времени достижения максимумов экспериментальной и теоретической кривых; 2) вычисляются величины $C_{m_{10}}$ и $C_{m_{20}}$, которые дают минимальную сумму квадратов отклонений теоретических значений концентраций метаболитов от экспериментальных при вариации по параметру C_{m_1} для первого и C_{m_2} – для второго.

Нахождение величин q_e и r_e и минимизация сумм квадратов отклонений теоретических значений от экспериментальных данных осуществляется с помощью метода наименьших квадратов. Рассмотрим использование этого метода на конкретном примере: C_{10} = 2806,4 нг/мл, μ =0,013 мин$^{-1}$.



Поскольку максимальное значение концентраций метаболитов в этом случае достигается через 30 мин после введения исходного вещества, то не трудно показать, что в соответствии с уравнением (5.34) величины констант скоростей $q_e = 0{,}0822$ мин$^{-1}$; $r_e = 0{,}11876$ мин$^{-1}$. В то же время, из уравнения (5.32) следует, что значения q_a и q_m, равные соответственно 0,0092 и 0,00377 мин$^{-1}$, не должны превышать μ, даже в случае их равенства каждое из них будет не более 0,0065 мин$^{-1}$, однако у нас это условие выполнено: $q_m + r_m = 0{,}013$ мин$^{-1}$.

В рамках данной системы согласование модели фармакокинетики исходного вещества с фармакокинетикой его метаболитов без нарушения закона сохранения масс возможно, если постулировать соответствующие изменения кажущегося объема распределения метаболитов по сравнению с объемом распределения исходного соединения. В нашем случае для этого требуется выполнение условия для коэффициента μ в уравнении (5.31), которое мы уже использовали, описывая поведение одного метаболита, то есть при $\sigma_1 = 10{,}01$ $V_{m1} = 0{,}39$ л/кг, а при $\sigma_2 = 112{,}2$ $V_{m2} = 0{,}032$ л/кг. Этот пример иллюстрирует простейшую фармакокинетическую ситуацию, когда хорошее соответствие между моделью и экспериментальными данными получается в интервале времени от 0 до 90 мин.




Следует отметить, что поскольку кинетика исходного вещества и метаболитов имеет более сложный двухкамерный характер, для терминальных частей графиков зависимостей концентрации метаболитов от времени ($t > 120$ мин) наблюдаются значительные расхождения между теоретическими результатами и экспериментальными данными при сопоставлении теоретических и экспериментальных кривых на всем интервале изученных времен. Тем не менее модель дает хорошее соответствие для начальной части кривой.

Биологическая доступность

Биологическая доступность включает методы оценки поглощения лекарственных веществ. После внутривенного введения лекарственный препарат сразу попадает в системный кровоток и концентрации препарата всегда выше, чем при других способах введения той же дозы (рис. 5.21). Можно выделить несколько типов биодоступности, которые отражают различные стороны фармакокинетических процессов и потому не могут замещать друг друга. К ним относятся:

- ✓ оценка доли поглощенного препарата при различных видах внесосудистого введения по отношению к его количеству после внутривенного введения;

✓ оценка доли поглощенного препарата с учетом эффекта первого прохождения через печень;

✓ определение скорости биодоступности.

Не касаясь всех параметров биодоступности, отметим лишь, что *доля поглощенного препарата (F)* позволяет определить абсолютное количество поглощенного при внесосудистом введении препарата. Подобная оценка обычно проводится после внутривенного введения. В этом случае не обязательно вводить одинаковые дозы внутривенно и внесосудисто. Однако чтобы результаты исследований были достоверны, как внутривенное, так и внесосудистое введение препарата следует проводить на одних и тех же обследуемых в перекрестных исследованиях. Доля поглощенного препарата определяется отношением общей площади под кривой зависимости уровня препарата от времени при внесосудистом введении к общей площади под аналогичной кривой при внутривенном введении (с соответствующей коррекцией, учитывающей различия доз):

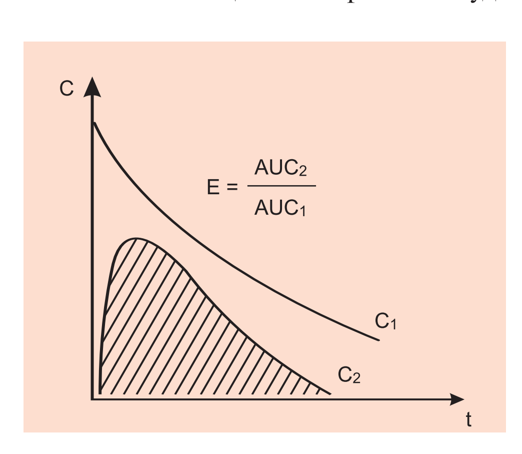
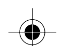


Рис. 5.21. Сравнительная биологическая доступность лекарственных препаратов оценивается как отношение площадей под кривыми после различных путей введения. C_1 – концентрация препарата в плазме крови после внутривенного введения; C_2 – концентрация препарата в плазме крови после внесосудистого введения




$$F = (AUC \cdot D_{в/в})/(AUC_{в/в} \cdot D_{в/в}), \qquad (5.36)$$

где AUC и $AUC_{в/в}$ – площади под кривыми зависимости C от t после внесосудистого и внутривенного введений соответственно; D и $D_{в/в}$ – величины доз для соответствующих типов введения. Если дозы одинаковы, то выражение упрощается:

$$F = AUC/(AUC_{в/в} \cdot D). \qquad (5.37)$$

Лечение больных это, как правило, длительный процесс, требующий многократного приема лекарственных препаратов на протяжении нескольких дней, а иногда недель и даже месяцев. При периодическом введении лекарственных средств каждая последующая доза обычно вводится до того, как завершилась элиминация предыдущей. Вследствие этого уровень препарата в организме *постепенно повышается* и достига-

ет некоторой *постоянной величины*. Этот процесс носит название «кумуляции» или «накопления», а время после достижения этого состояния называется *фазой плато* или *стационарным состоянием* [8, 11, 12], которые напрямую связаны с долей поглощенного препарата.

Закон Фика и флип-флоп феномен

В предшествующем разделе мы рассмотрели понятие клиренса, которое позволяет оценить скорость элиминации лекарственного препарата из организма, но при этом не учитывались различия, возникающие из-за различных путей введения в организм. Однако введение препаратов в организм осуществляется не только внутривенным путем, и при этом рассмотрение зависимости концентрации в плазме крови от времени становится более сложным, хотя рассмотренная концепция клиренса все еще остается применимой и к этому случаю [8, 11, 41].

Когда препарат вводится в организм внесосудистым путем (например, сублингвально, внутрь, в ЖКТ через зонд или ректально в свечах и т.д.), начинают играть свою роль ряд фармацевтических факторов. Обычно полагают, что в кровь хорошо всасывается та часть препарата, которая не ионизирована и потому не встречает на своем пути препятствий, связанных с преодолением трансмембранных потенциалов. В то же время определенную роль играют и характеристики растворимости лекарственной формы после приема внутрь.




Физиологические факторы являются важными как сами по себе, так и в совокупности с их взаимосвязью с фармацевтическими факторами: например, интенсивность перистальтики кишечника, перемешивание содержимого ЖКТ, pH содержимого кишечника, кровоснабжение слизистой и гладкомышечной части ЖКТ. И все вышеперечисленное, в свою очередь, следует рассматривать в совокупности и во взаимовлиянии с присутствием или отсутствием пищевых масс и кишечного содержимого различных сортов и особенностей [6, 8].

Всасывание растворенного препарата обычно протекает посредством пассивной диффузии, и скорость поглощения подчиняется закону Фика, а именно: скорость диффузии через мембрану (клеточную стенку) пропорциональна разности концентраций, предположим, между содержимым кишечника (C_i) и концентрацией в плазме крови (C_p), связь между которыми можно описать с помощью уравнения:

$$\frac{dC}{dt} = k(C_i - C_y). \qquad (5.38)$$

Для случая, когда C_p значительно меньше C_i, можно записать более простое выражение, в которое преобразуется уравнение (5.38):

$$\frac{dC}{dt} k \cdot C_i. \qquad (5.39)$$

Откуда следует, что скорость всасывания (или поглощения) имеет первый порядок.

Однако, существуют некоторые исключения, например витамины, всасывание (или поглощение) которых осуществляется специфическими переносчиками, и поэтому скорость такого процесса лучше описывается уравнением Михаэлиса-Ментен [8, 21].

При низких концентрациях препарата в просвете кишечника величина k будет значительно больше C, в связи с чем скорость изменения концентрации снова будет иметь первый порядок. С другой стороны, при очень больших концентрациях из этого соотношения следует, что скорость транспорта препарата будет подчиняться кинетике нулевого порядка и будет равна V_m.




Например, установлено, что скорость всасывания гидрокортизона пропорциональна концентрации в достаточно широком диапазоне, верхняя граница которого в 2000 раз превышает нижнюю, и тем самым служит великолепной иллюстрацией пассивной диффузии. А рибофлавин демонстрирует нелинейную связь между процентом поглощенной дозы и принятой дозы.

Если мы продолжим использовать предположение о том, что наблюдается мгновенное распределение препарата по всему организму, и в дополнение к этому предположению будем считать, что всасывание (поглощение) препарата из места введения также подчиняется кинетике первого порядка с константой скорости k_a, то тогда скорость изменения количества препарата в организме (Q) после приема внутрь (или другого типа внесосудистого введения) рассчитывается по уравнению:

$$\frac{dD}{dt} = k_\alpha D - k_e Q. \qquad (5.40)$$

Если в уравнении (5.40) величины D и Q преобразовать в концентрации и проинтегрировать полученное выражение, то получим уравнение (5.41):

$$C_1(t) = \frac{D \cdot F}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \cdot \left(e^{-k_e t} - e^{-k_a t}\right), \qquad (5.41)$$

где F – представляет биодоступность, равную доле поглощенной дозы.

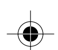
Легко видеть, что связь между концентрацией в плазме крови и временем зависит от параметров k_a, k_e , F, D, V.

Для многих лекарственных средств установлено, что константа скорости всасывания всегда значительно больше константы скорости элиминации, и тогда вышеприведенное уравнение упрощается и преобразуется в уравнение (5.42):

$$C_1(t) = \frac{D \cdot F}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \cdot e^{-k_e t}. \quad (5.42)$$

Время достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max}) является функцией, отражающей соотношение между величинами констант скорости всасывания и элиминации:

$$t_{\max} = \frac{\ln(k_a / k_e)}{k_a - k_e}. \quad (5.43)$$




Существует некоторое ограниченное число случаев, где лекарственная форма содержит препарат, который очень медленно высвобождается в окружающую среду, и при этом величина k_a начинает превосходить значение k_e. В этом случае изменение концентрации препарата в плазме крови описывается тем же самым уравнением (5.42), однако величины в экспонентах меняются местами, и k_a начинает играть роль k_e. Это явление носит название «флип-флоп» феномена [8, 41].

Стационарные состояния

Фармакокинетические основы назначения лекарств касаются выбора правильной стратегии их введения. Тогда речь идет об учете множества факторов фармакокинетики лекарственного средства и индивидуальных особенностей больного в процессе *мониторинга лекарств* [19, 25, 28, 35].

NB! Взаимоотношения между концентрацией лекарственного вещества в плазме крови больного и фармакологическим эффектом являются основой для установления обратной связи между фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата и служат для оптимизации режима его дозирования.

Оценка содержания лекарственного средства в плазме крови начинается сразу после начала лекарственной терапии. Это помогает ускорить уточнение дозы и способа введения, способствует более быстрому и надежному достижению целей лекарственной терапии. В связи с этим мониторинг (контроль) концентраций в плазме крови протекает в условиях так называемого *стационарного состояния*.

С точки зрения фармакокинетики это – состояние, когда среднее значение концентрации за отдельный интервал между двумя последующими приемами или введениями препарата не изменяется (рис. 5.22).

NB! Стационарное кинетическое состояние – это такое состояние, когда среднее значение концентраций за интервал между двумя последовательными приемами препарата остается постоянным.

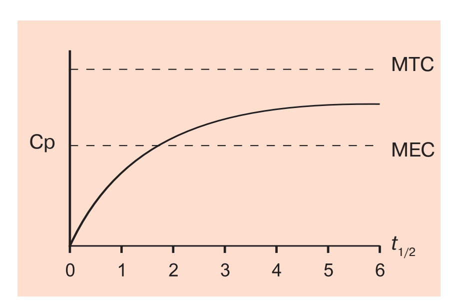


Рис. 5.22. Достижение *стационарного состояния* определяется периодом полувыведения ($t_{1/2}$) введенного препарата. Для достижения >90% равновесной концентрации требуется время $4 \times t_{1/2}$

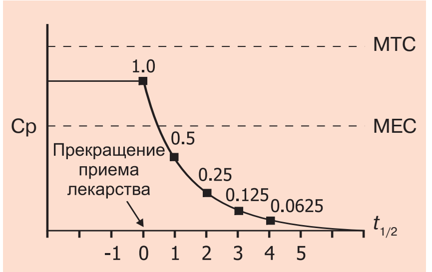
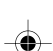
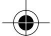


Рис. 5.23. Время выведения препарата определяется величиной $t_{1/2}$ для данного препарата. Потребуется $4 \times t_{1/2}$, чтобы снизить концентрацию препарата до 10%

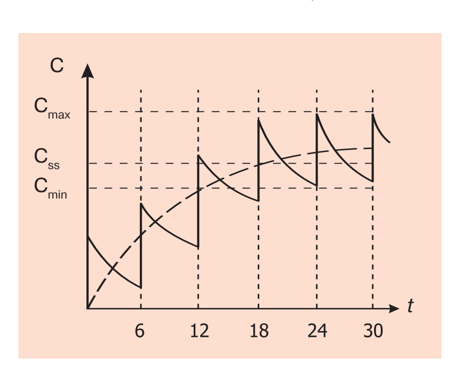


Рис. 5.24. Характер изменения концентрации лекарственного препарата после ряда последовательных введений определенных доз препарата (обычно равной величины), вводимых через одинаковые интервалы времени: C_{ss} – средняя стационарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови; $C_{min} \dots C_{max}$ – терапевтический диапазон. Видно, что при введении поддерживающих доз C_{ss} достигается через несколько введений препарата

Одна из целей фармакокинетического моделирования заключается в установлении количественной связи между величинами стационарных концентраций и терапевтическими или токсическими эффектами препарата и границ терапевтических и токсических концентраций в плазме крови или других биологических жидкостях или тканях (рис. 5.23, 5.24, 5.25). Сопоставление эффектов и концентраций приводит к установлению *терапевтического диапазона* изучаемого препарата. *Стационарной* концентрации (C_{33}) можно достичь, если скорость введения препарата (V_{inf}) равна скорости его элиминации: $V_{inf} = Cl \times C_{33}$ (см. рис. 5.26).

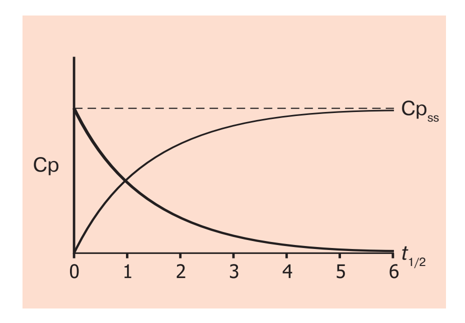


Рис.5.25. Стационарные состояния являются результатом сложения кривых поступления и выведения препарата

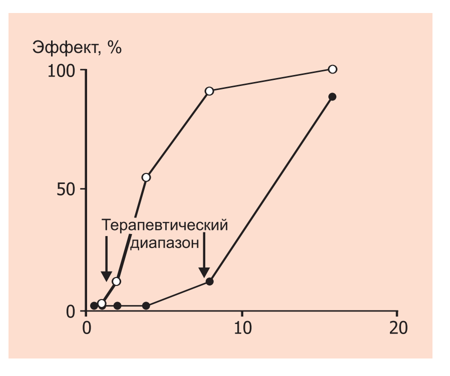
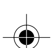
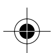


Рис. 5.26. Теоретическое представление связи концентрация–эффект, определяющей терапевтический диапазон фармакодинамики лекарств от начального действия до побочного или токсического проявления. По оси абсцисс: концентрация препарата в плазме крови (выраженная в безразмерных единицах); по оси ординат: процент наблюдаемых эффектов у испытуемых людей или животных. Левая кривая отображает фармакодинамические (ФД), а правая – токсические эффекты (ТЭ)

Из гипотетической схемы, представленной на рис. 5.26, вытекает следующий постулат: если известна *величина эффективной терапевтической концентрации* (Ω) препарата в плазме крови, то возможно установить не только широту терапевтического диапазона препарата и зависимость между фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, но, умножив Ω на клиренс препарата, можно получить скорость его введения. Фармакокинетическое уравнение (5.43) для концентрации препарата в плазме крови после многократного введения описывает распределение и элиминацию препарата после его внутривенного введения и соответствует однокамерной фармакокинетической модели:

$$C = \frac{D \cdot F}{V_n} \cdot \frac{1 - e^{-Nk_e it}}{1 - e^{-k_e it}} \cdot e^{-k_e t}, \quad (5.44)$$

где t – время; it – интервал дозирования; F – биодоступность; D – доза; V – объем распределения модели; N – количество введений.

Для того чтобы описать кинетику препарата в этом случае, необходимо определить ряд параметров, полностью описывающих поведение препарата в плазме крови после его многократных введений в организм. Очевидная сложность этой зависимости стимулировала поиск упрощенных методов контроля концентраций в плазме крови. Это привело к другой крайности, когда используется наименьшее число фармакокинетических параметров для оценки средней стационарной концентрации в плазме крови:

$$C_{33} = (D \cdot F)/(it \times Cl), \qquad (5.45)$$

где C_{33} – концентрация в плазме крови в стационарном состоянии; F – биодоступность; D – доза; Cl – общий клиренс препарата; it – интервал дозирования.

Поддерживающая и нагрузочная доза

В большинстве клинических ситуаций препараты следует вводить таким образом, чтобы поддержать стационарные уровни их концентрации в организме. В связи с этим основная цель фармакокинетических вычислений – получить приемлемую величину.

NB! Поддерживающей дозой препарата называется доза, обеспечивающая выбранный средний стационарный уровень лекарства в организме.

Для поддержания этого уровня необходимо, чтобы скорость введения препарата была равна скорости его удаления из организма. Например, для купирования приступа острой бронхиальной астмы требуется достичь стационарной концентрации теофиллина 15 мкг/мл в плазме крови. Если элиминирующие функции организма нормальны, то можно использовать средний клиренс, равный 48 мл/мин на 70 кг массы. Если препарат вводится внутривенно, то скорость дозирования равна $Cl_p \times Cl_{p,ss}$ = 48 мл/мин × 15 мгк/мл = 720 мкг/мин = 43,2 мг/ч. Если препарат вводится внутривенно каждые 2 ч, то доза равна произведению скорости дозирования на интервал: 43,2 мг/ч × 2 = 85 мг каждые 2 ч. Если же врачу требуется поддерживать стационарный уровень концентрации величиной 15 мкг/мл непрерывно, то следует проводить инфузию со скоростью 720 мкг/мин. С другой стороны, если такой средний уровень достигнут при введении один раз в 24 ч, то доза будет равна 1020 мг.

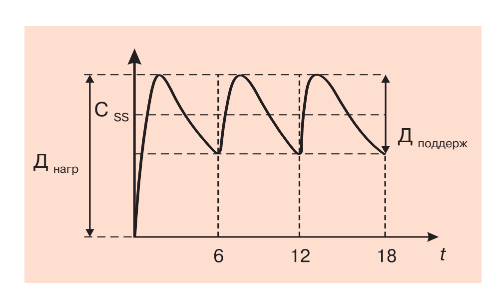


Рис. 5.27. Иллюстрация того, как введение нагрузочной дозы обеспечивает среднюю терапевтическую концентрацию (такую же, как на рис. 5.24.), но сразу же после первого введения препарата

В случае когда используются препараты с большими периодами полувыведения, иногда возникает необходимость ввести такую дозу, которая сразу обеспечивала бы необходимую среднюю терапевтическую концентрацию (рис. 5.27). Такую дозу называют *нагрузочной*.




NB! Теоретически нагрузочная доза равна общему количеству препарата, находящемуся в организме в стационарном состоянии.

Коэффициентом пропорциональности, связывающим количество препарата с его концентрацией, является объем распределения; нагрузочная доза

$$D_H = C_{p,ss} \times V_d . \quad (5.46)$$

Если мы рассмотрим пример для теофиллина, то $D_н$ = 15 мкг/мл × 35 л = = 525 мг. Для большинства препаратов нагрузочная доза дается однократно, и при ее объеме можно не учитывать характерные особенности фармакокинетики для данного препарата.




Биоэквивалентность

В соответствии с предложениями FIP и IFPMA [36] замена оригинального лекарственного средства на воспроизведенное проводится в том случае, если воспроизведенное средство соответствует международным стандартам, включая биоэквивалентность [1, 10, 26].

ВОЗ определяет средства как фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные, даже если они могут быть или не быть терапевтически эквивалентными [40].

Лекарственные препараты являются *фармацевтически эквивалентными*, если они содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций) в одной и той же лекарственной форме, или *фармацевтически альтернативными*, если содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции, но различаются по лекарственной или химической форме [40].

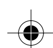
Требования к качеству лекарств разных производителей не означают их *терапевтической эквивалентности*, а попадают под понятие *биологической эквивалентности*.

Препараты являются *биоэквивалентными*, если они фармацевтически или альтернативно близки по биодоступности с точки зрения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}), времени достижения этой концентрации (T_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (*AUC*) после применения в одинаковой молярной дозе при одинаковых условиях сходны так, что их эффекты являются одинаковыми [40]. В этом случае биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность являются равнозначными. По определению ВОЗ [40], два лекарственных препарата являются эквивалентными терапевтически или альтернативными, если после применения в одной молярной дозе их эффективность и безопасность одинаковы и применяются они одним путем [46].

ВОЗ рекомендует определять биоэквивалентность с использованием сравнительных испытаний *in vivo* и *in vitro* [40]:

✓ фармакокинетические испытания на людях (изучение концентрационного профиля лекарственного средства или его метаболитов в биологических жидкостях);
✓ фармакодинамические испытания на людях (изучение эффектов, вызываемых лекарственным средством);
✓ клинические испытания;
✓ исследования *in vitro* (тест «растворение»).

Выбор препарата сравнения осуществляется из списка ВОЗ жизненно необходимых лекарственных средств по международным непатентованным названиям (МНН). Для каждого МНН приводится торговое название оригинального лекарства, препарата при установлении взаимозаменяемости дженериков, но ВОЗ рекомендует выбирать дженерик, который наиболее соответствует оригинальному по качеству, эффективности и безопасности.




NB! Биоэквивалентность лекарств тесно связана с их фармакокинетикой, при том что их концентрационный профиль в плазме крови должен соответствовать таковому в месте действия. Фармакокинетические исследования отражают биоэквивалентность, заменяя оценку фармакодинамики и терапевтической эффективности [31, 40].

В России были утверждены методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [10], которые регламентируют выбор объектов исследования и добровольцев, проведение исследования и их интерпретацию.

Объектами являются воспроизведенные лекарства, а выбор и число испытуемых зависит от вариабельности фармакокинетических параметров лекарств: ВОЗ рекомендует не менее 12 человек [36, 40], а в соответствии с [10] их должно быть не менее 18. На основе расчета и сравнения таких фармакокинетических параметров, как *AUC* и C_{max} препараты являются биоэквивалентными, если границы доверительного интервала при вероятности 90% для *AUC* находятся в пределах 80-125%, а для параметров, рассчитанных с использованием C_{max}, – 75-133% [40].

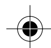
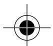
Развивающиеся концепции трех R предполагают гуманизацию экспериментов на животных, в то же время оценка биоэквивалентности предполагает ее проведение исключительно на людях (волонтерах и добровольцах). В нашем Центре проведены многочисленные исследования на разных видах животных, включая собак, овец и мини-свиней. Полученные результаты по целому ряду нейропсихотропных препаратов показали, что фармакокинетические кривые, включая площади под

кривой в α- и β1-фазах, существенно близки у человека и крупных лабораторных животных. Мы полагаем, исследования на животных вполне корректно могут быть перенесены на человека с некоторыми экстраполяционными коэффициентами. В качестве примера приведем данные оценки фармакокинетики и биоэквивалентности по гексобарбиталу.

В работах [3, 4, 5, 8, 34, 40] представлены различные аспекты кинетики и биоэквивалентности лекарственных средств в опытах на крысах, мышах, кроликах, обезьянах и человеке. В качестве примера в табл. 5.5 приведены данные фармакокинетических исследований гексобарбитала.

Таблица 5.5

Продолжительность действия, период полувыведения и уровень ферментативной инактивации гексобарбитала у человека и животных различных видов

Животное	Доза, мг/кг	Продолжительность действия, мин	$t_{1/2}$, мин	Активность инактивирующих ферментов, мкг/г/ч
Мыши	100	12±8	19±7	598±184
Кролики	100	49±12	60±11	196±28
Крысы	100	90±15	140±54	184±51
Собаки	50	315±105	260±20	36±30
Человек	6	420±120	360±111	27±15

Подобные различия по продолжительности действия и $t_{1/2}$ могут быть связаны с уровнем ферментов, ответственных за биотрансформацию лекарств и ксенобиотиков. В табл. 5.5 просматривается различие между продолжительностью периода полувыведения, с одной стороны, и уровнем ферментативной инактивации гексобарбитала – с другой, то есть существует обратная корреляция. Для большей убедительности приведем исходные данные к предыдущей таблице (см. табл. 5.5).

Таблица 5.6

Первичные данные, характеризующие особенности кинетики гексобарбитала у человека и животных

Вес, кг	$t_{1/2}$, мин	$t_{1/2} = A \times вес^b$
0,025	19	22,28
0,25	60	52,56
2,55	140	124,88
14,4	260	238,05
70	360	429,13

Прологарифмировав столбцы (Вес, кг) и ($t_{1/2}$, мин) из табл. 5.6, получаем следующие данные (табл. 5.7).

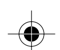
Таблица 5.7

Логарифмы первичных значений и данные теоретических расчетов из табл. 5.6

x = ln (вес, кг)	y = ln ($t_{1/2}$, мин)	$y_{теор} = a + b \times \ln x$
-3,69	2,94	3,10
-1,39	4,09	3,96
0,94	4,94	4,83
2,67	5,56	5,47
4,25	5,89	6,06

С помощью метода наименьших квадратов получаем параметры уравнения регрессии: b = 0,373, a = 4,478, A = exp(a) = 88,101, или y_{teor} = 4,478 + 0,373 × ln x (см. рис. 5.28).

Переходя к обычной (нелогарифмической) системе координат, получаем $t_{1/2} = A \times$ вес^b или $t_{1/2}$ = 88,101 × вес^{0,373} (рис. 5.29).



Получив расчетные данные, можно построить график экстраполяции фармакокинетических показателей гексобарбитала для человека и животных в логарифмической системе координат (табл. 5.8, рис. 5.28).

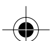


Таблица 5.8

Параметры уравнения регрессии в нелогарифмической системе координат $y_{teor} = a + b \times \ln x$, где x = ln(вес, кг) и y = ln($t_{1/2}$, мин)

N	5,0	(Sum X)^2	7,710
Средн X	0,555	Числитель b	74,585
Sum X	2,777	Знаменатель b	200,139
Sum Y	23,427	b	0,373
Sum (X^2)	41,570	a	4,478
Sum (Y^2)	115,421	A = exp (a)	88,101
Sum $X \times Y$	27,927	Ошибка (Err, %)	0,190

График, иллюстрирующий зависимость периода полувыведения гексобарбитала от веса тела человека и животных, можно представить в обычной системе координат (рис. 5.29).

Если в процессе оценки биоэквивалентности стоит задача переноса эффекта действия вещества на организм другого вида, то для успешности такого переноса прежде всего необходимо убедиться в идентичности механизмов действия у рассматриваемых видов. Если

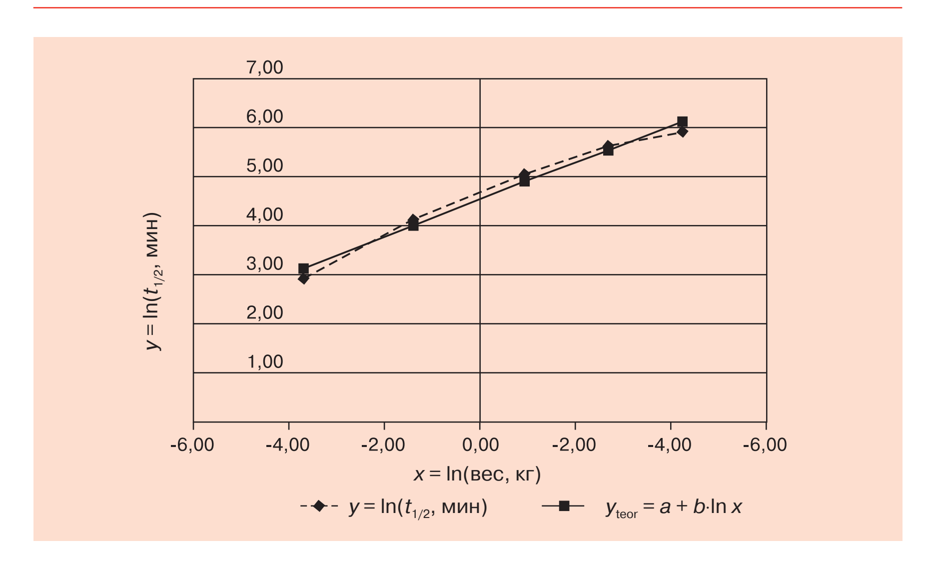
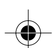


Рис.5.28. Экстраполяционная зависимость периода полувыведения гексобарбитала у человека и животных в зависимости от веса тела (в логарифмических координатах)




такое убеждение имеется, то существенным является вопрос об относительной эффективности механизмов детоксикации. А этот вопрос уже тесно связан с относительной скоростью очищения крови и организма в целом от изучаемого соединения, то есть с его фармакокинетикой. Рассмотрим проблему с позиций фармакокинетики, базируясь на экстраполяционных межвидовых (аллометрических) исследованиях, выполненных группой американских ученых с метотрексатом [24].

Метотрексат является довольно устойчивым соединением, выделяющимся из организма в неизмененном виде. Механизм его действия

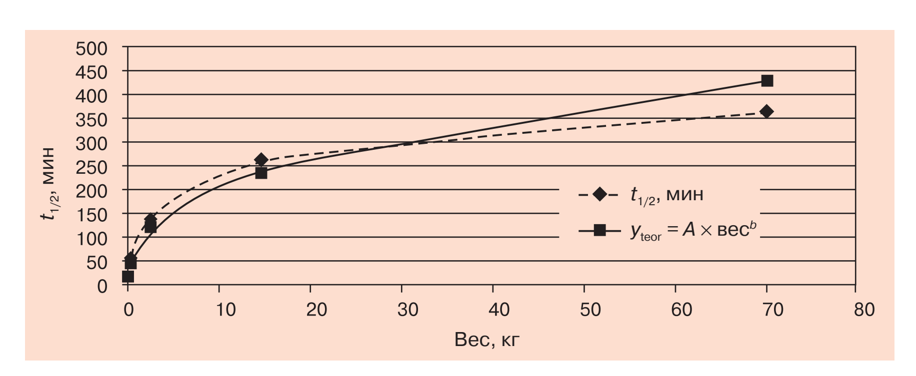


Рис.5.29. Экстраполяционная зависимость периода полувыведения гексобарбитала от веса тела (в обычных координатах)

для разных видов млекопитающих связывают с ингибированием фермента дигидрофолатредуктазы. На рис. 5.30 в полулогарифмических координатах показаны графики изменения конентрации метотрексата в крови мышей, крыс, обезьяны, собаки и человека. Эти графики построены по данным разных исследователей, вводивших различные дозы препарата и разными путями — внутривенно или внутрибрюшинно. Из представленных данных видно, что концентрации вещества в плазме варьируют в пределах от 0,0077 до 130 мкг/мл.

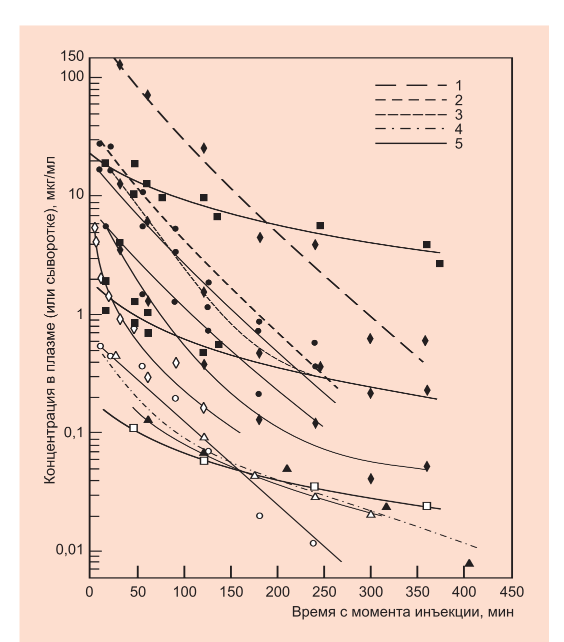
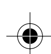
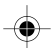


Рис. 5.30. Концентрация метотрексата в плазме (или сыворотке) после внутривенной инъекции препарата [24]: 1 – мышь, 2 – крыса, 3 – обезьяна, 4 – собака, 5 – человек

В то же время, несмотря на то, что на одном виде млекопитающих изучались разные дозы, как это представлено для мыши, крысы и человека, кривые параллельны друг другу и концентрации в плазме, таким образом, для любого момента времени пропорциональны дозе в пределах каждого вида. И, наконец, относительная скорость очищения плазмы наиболее велика для мышей и крыс и является наименьшей для человека. Была сделана удачная попытка скоррелировать эти данные путем нормировки показателей, откладываемых по осям координат. В основу нормировки была взята масса тела животных. По вертикальной оси вместо концентрации была отложена концентрация, деленная на дозу, отнесенную к единице массы тела животного, по горизонтальной вместо времени отложена эмпирически избранная функция времени: время, деленное на корень четвертой степени из величины массы тела животных. Выражение в знаменателе носит название *эквивалентного времени*.

Полученный результат представлен на рис. 5.31. Из этого рисунка видно, что все графики, и охватывающие области концентраций от

0,0077 до 130 мкг/мл, область массы тела животных от 22 до 70000 г и область дозировки от 0,1 до 450 мг/кг, сошлись в единую кривую. Полученная универсальная кривая может быть использована различным образом. При сравнительной оценке очищения плазмы крови от метотрексата одна минута для мыши эквивалентна примерно 8 мин для человека. Сделанное заключение является рациональной основой для переноса фармакокинетических данных с мыши на человека. На основании графика можно рассчитывать период полувыведения метотрексата из крови. Эта величина связана с массой тела животного (W) соотношением:

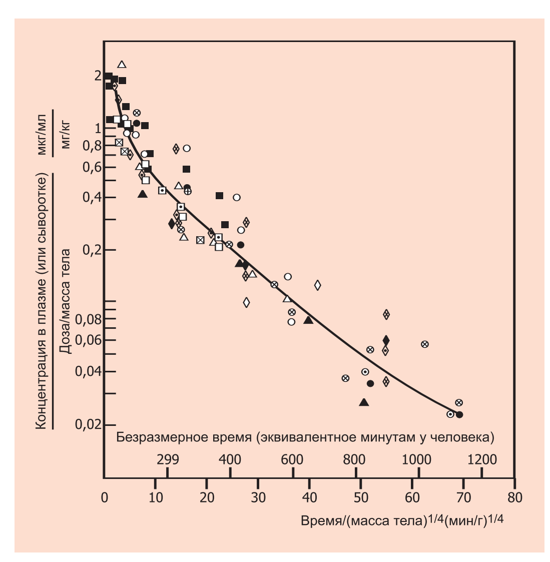
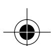
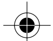


Рис. 5.31. Нормированная корреляция между данными по выведению метотрексата у мыши, крысы, собаки, обезьяны и человека [24]

$$t_{1/2} = 0{,}693 \cdot W^{1/4}/k_e,$$

где k_e – константа скорости элиминации метотрексата (наклон графика). На рис. 5.31 показана зависимость $t_{1/2}$ метотрексата из крови различных животных от массы их тела.

Таким образом, мы можем осуществлять оценку биоэквивалентности на разных видах животных, *исключая* из этих процедур *человека*. В сущности, оценку биоэквивалентности дженериков можно осуществлять на любых видах млекопитающих. Различия в конечных результатах и фармакокинетических показателях будут зависеть только от массы и поверхности тела, а также скорости и интенсивности метаболических процессов. Поэтому более оптимальным является проведение оценки биоэквивалентности дженериков на крупных животных, из которых наиболее оптимальной биомоделью могут быть мини-свиньи. Существующие методы математического моделирования и экстраполяции убеждают нас в том, что оценка биоэквивалентности дженериков на человеке является не только нецелесообразной, но и бессмысленной.

Доминанты фармакологии

Фармакокинетические модели описывают концентрацию препарата как *функцию дозы и времени*. В противоположность им фармакодинамические модели, по существу, независимы от времени и описывают связь между *концентрацией* и *эффектом* [9, 32]. В фармакокинетические и фармакодинамические модели входит общий параметр — концентрация, и они могут быть скомбинированы для описания общей зависимости типа «доза—эффект».

Условное фракционирование фармакологии как целостной науки на отдельные элементы приводит к утрате главной *доминанты* — фармакологической парадигмы. Важнейшей доминантой фармакологии является поиск связи между фармакодинамикой, фармакокинетикой и фармакогенетикой, вокруг которой не одно десятилетие кипят научные страсти [6, 8, 11, 16, 19, 22, 28, 47].

Биологический эффект (E) воздействия физиологически активных веществ или лекарственных препаратов на организм количественно зависит от введенной дозы (D), и в простейшем случае можно было бы записать зависимость эффекта только от одного параметра — введенной в организм дозы:



$$E = f(D). \qquad (5.47)$$



Однако, как уже отмечалось, в такой сложной *открытой биосистеме*, как организм, концентрация молекул лекарства в органе мишени и, соответственно, на рецепторе зависит от множества факторов: биодоступности введенного вещества (F), интервала между его введениями или приемами (Δt), констант скоростей поглощения, распределения, метаболизма и выведения (k_i), от объема распределения препарата (V_d). В результате в правую часть уравнения (5.47) должны входить все переменные:

$$E = f(D,\ t,\ F,\ V_d,\ k_i). \qquad (5.48)$$

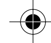
Символы в правой части выражения говорят о существовании сложных взаимоотношений между фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами при создании моделей действия лекарственных веществ. Установить связь между ними — значит получить возможность анализировать или даже регулировать выраженность эффекта, изменяя тот или иной параметр.

Фармакокинетический анализ позволил создать специальные методы и приемы количественного соспоставления концентрации лекарственных веществ, находящихся в организме, с величиной фармакодинамического эффекта [8, 9, 11] Они позволяют использовать

компартментное моделирование для одновременного описания фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного вещества. Такая модель состоит из обычной фармакокинетической модели, которая связана с компартментом фармакологического эффекта константой скорости первого порядка. Компартмент фармакодинамического эффекта не влияет на свойства фармакокинетической модели, а просто соотносит камеру эффекта (фармакодинамическую камеру) с концентрацией препарата в одной из камер фармакокинетической модели. Количество препарата в камере эффекта соотносится с наблюдаемым фармакологическим эффектом с помощью простой модели, которая адекватно описывает эффект препарата по всему диапазону концентраций и основана на гиперболической зависимости, предложенной для согласования фармакокинетических и фармакодинамических данных:

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50\%} + C}, \qquad (5.49)$$

где $E_{\max}$ – максимальное значение эффекта при полном насыщении рецептора; $EC_{50\%}$ – концентрация вещества в эффекторном компартменте модели, вызывающая 50% эффекта от $E_{\max}$.




Такие зависимости широко используются в других областях биомоделирования в биомедицине, но в нашем случае они предсказывают максимальный эффект, который может вызвать препарат; так как при его отсутствии величина эффекта равна нулю.

Вследствие того, что эффект препаратов измеряется в условиях *нестационарного состояния* (неустановившегося равновесия между содержанием препарата в плазме крови и тканях, в которых препарат оказывает свое фармакологическое действие), то наблюдается отставание между достижением максимальной концентрации в плазме крови (C_p) и моментом наступления максимального эффекта. Поэтому эффект, соответствующий определенной концентрации C_p, в период нарастания концентрации ниже, чем эффект, соответствующий той же концентрации на нисходящей части кривой зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени. В связи с этим график зависимости эффекта препарата от его концентрации в плазме крови C_p имеет вид петли *гистерезиса* (рис. 5.32).

Подобная форма графика говорит о том, что рецепторы, которые обусловливают развитие эффекта, расположены не в плазме крови, а в тех областях организма, которые называют целевыми органами или целевыми тканями (то есть целью которых является действие препарата). Формализация концепции гистерезиса позволила

наполнить новым смыслом понятия *эффекторной камеры* и *компартмента* и перейти к непараметрическому фармакомоделированию. Перенос препарата из плазмы в эффекторный центр осуществляется процессами первого порядка и описывается константой скорости ke_0. Чтобы оценить величину данной константы (ke_0) [8, 47], использовали *непараметрические методы* моделирования фармакодинамического эффекта и предложили новый алгоритм, применяющий конволюцию для вычисления концентрации в эффекторном центре по величинам измеренной концентрации C_p. Величина расчетной концентрации в эффекторном центре зависит от величины константы скорости достижения равновесия (k_{e0}). Используя метод итераций, можно найти наилучшее приближение величины k_{e0}, устраняющей различия между восходящей и нисходящей ветвями петли гистерезиса, что в итоге позволяет утверждать, что искомая эффекторная концентрация непосредственно относится к эффекторному центру. Этот метод позволяет оценить k_{e0} и вычислить кажущуюся концентрацию в эффекторном центре (C_e) для каждой точки измеренного эффекта непосредственно по C_p независимо от фармакокинетической или фармакодинамической модели.

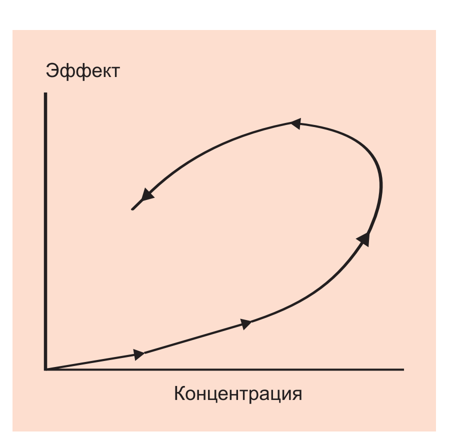
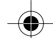
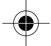


Рис. 5.32. Теоретическое представление связи концентрации и фармакодинамических эффектов препаратов, получившая название «гистерезиса»

При лечении заболеваний и коррекции отдельных состояний часто используются комбинации препаратов. То есть, когда фармакологический эффект может выступать как реакция взаимодействия с одним рецептором, так и сумма реакций от нескольких рецепторов [3, 4, 8]. Кинетические особенности изменения концентраций в месте проявления действия препарата отражают эффект в виде суммы реакций отдельных рецепторов.

Выражая их в виде уравнений Хилла, мы получим аддитивную взаимосвязь:

$$E_{ab} = \frac{(E_{max})_a \cdot C_a}{(EC_{50\%})_a + C_a} + \frac{(E_{max})_b \cdot C_b}{(EC_{50\%})_b + C_b}\,. \qquad (5.50)$$

чем выше эффект комбинации E_{ab}, тем больше синергизм этих веществ. Такие модели позволяют выявить возможную аддитивность, потенцирование и антагонизм применения лекарств.

Количественное сопоставление фармакокинетических и фармакодинамических процессов – сравнительно новый подход в индивидуализации и оптимизации применения лекарств.

Сопоставляя различные индивидуальные уровни концентраций препаратов в плазме крови или органах с его эффектом, удается определить такие важные фармакокинетические параметры многих препаратов, как минимальную, среднюю эффективную и максимальную безопасную концентрации. Такой подход возможен для лекарств с выраженным и количественно измеряемым эффектом, который зависит от их концентрации [44].

NB! Данные, полученные при сопоставлении динамики усредненных концентраций в плазме крови и органах с динамикой средних эффектов, представляют большой интерес как клинико-фармакологическая характеристика препарата. Так можно получить полезную информацию для разработки схем дозирования, судить о месте приложения эффектов препарата, особенно при высокой индивидуальной вариабельности фармакокинетических процессов.




Проиллюстрируем это результатами собственных исследований на животных. Бета-адреноблокирующий эффект обзидана хорошо проявляется урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) после внутрибрюшинного введения препарата животным. Изменение ЧСС определяли по ЭКГ. Максимум эффекта наблюдался уже через 15 мин после введения (табл. 5.10), а затем снижался до исходного уровня в течение примерно 4 часов. Длительность интервала R-R на максимуме эффекта увеличивалась на 24,0 ± 13,7% по отношению к исходному уровню ($p < 0{,}01$). Через 1 час после введения эффект составлял 117% от максимального, а через 2 часа – 80%, и практически исчезал через 4 часа после инъекции. Соответствующие величины изменения ЧСС приведены в табл. 5.10, отображающей динамику фармакологического эффекта обзидана в зависимости от времени после введения препарата.

На рис. 5.33 показана схема формирования кривой *гистерезиса* при попытке изобразить графическую зависимость фармакодинамического эффекта от концентраций препарата в плазме крови. Этот пример показывает, как гистерезис возникает за счет неоднозначности взаимоотношений, существующих между восходящей и нисходящими частями графиков. То есть возникает ситуация, когда одной и той же концентрации в плазме крови соответствуют два различных по величине эффекта. Эта неоднозначность и приводит к невозможности дальнейшей

Таблица 5.10

Зависимость между величинами фармакологического эффекта и концентрациями обзидана в плазме крови и сердце крыс

Время, мин	*C* плазма, нг/мл	*C* миокард, нг/г	Удлинение R-R, в % к исх.
0	0	0	0
5	1109	1430,1	119,3
15	526	2701,1	123,7
30	201,7	1931	117,7
60	100,7	1807	117,4
90	92,6	734	115,6
120	43,3	640	79,3

интерпретации полученных данных без привлечения специальных фармакокинетических методов [8, 14, 22, 44].

Только использование таких методов (а мы остановимся на особенностях их использования ниже на примере анализа связи, существующей между фармакокинетикой и фармакодинамикой обзидана) позволяет устранить подобную неоднозначность.




Анализ полученных нами данных, если попытаться сопоставить эффект обзидана с его концентрациями в плазме крови, дает подобную кривую с *гистерезисом*. Она иллюстрирует зависимость, которая является классическим примером появления гистерезиса и возникает вследствие неправильной интерпретации полученной информации. Как же избежать подобной неоднозначности?

При обработке данных нами был использован оригинальный комплекс программ, позволяющий устранить неоднозначность в интерпретации данных (фактически, сжать петлю гистерезиса так, что восходящая и нисходящая ее части объединяются), а затем получить параметры зависимости эффекта от концентрации в эффекторной камере.

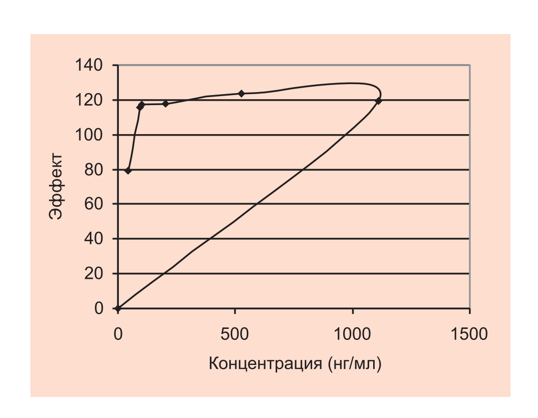
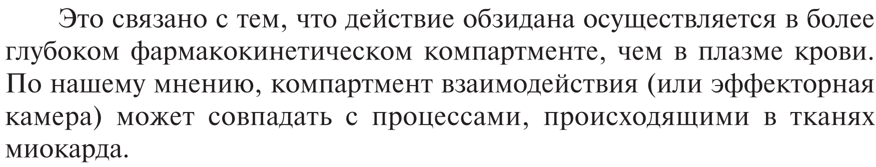


Рис. 5.33. Явление гистерезиса: зависимость эффекта обзидана (эксперимент на крысах), от его концентрации в плазме крови. Удлинение R-R в % к исходному уровню



Это связано с тем, что действие обзидана осуществляется в более глубоком фармакокинетическом компартменте, чем в плазме крови. По нашему мнению, компартмент взаимодействия (или эффекторная камера) может совпадать с процессами, происходящими в тканях миокарда.

Методы, приведенные выше, имеют ряд статистических и практических ограничений. Фиксированные величины популяционных параметров не хуже, но и не лучше, чем те данные, после обработки которых они получены. Ключевую роль играет способность отбирать соответствующие данные из максимально широкого набора исходных величин так, чтобы было определено соответствующее число подгрупп [20].

С практической точки зрения протоколы фармакокинетического исследования иногда имеют малую гибкость, требуя измерения концентраций в строго определенные моменты времени. Однако в реальной практике часто возникают проблемы, препятствующие точному соблюдению времени отбора проб. К счастью, сравнительно недавно был предложен еще один метод, который устраняет если не все, то большинство этих препятствий и основывается на концепции прогрессивного уточнения фармакокинетических параметров препарата у данного больного по мере их поступления. Коррекция осуществляется с помощью минимизации разницы между наблюдаемыми и предсказываемыми концентрациями. Метод, использующий *теорему Байеса* и оценку максимального правдоподобия, был впервые предложен Peck et al. [42]. Позднее Sheiner & Beal [45] представили формальное сравнение байесовского метода с методом «одна доза – одна точка» и методом Чиоу [8, 11, 34] и пришли к заключению, что точность этих методов на 20-80% хуже, чем точность оценок, получаемых при использовании *байесовского* метода. Разработаны программы, использующую метод Байеса для использования в фармакокинетике [15, 17, 18, 27, 45].




Байесовский подход позволяет определить наиболее вероятный набор фармакокинетических параметров для определенного больного. Их можно получить в качестве предварительных из различных источников, но лучше из анализа типа NONMEM [29], чтобы статистическое распределение параметров было хорошо определено.

При разработке различных версий байесовского подхода [8, 15, 18, 45] было показано, что полученные оценки в значительной степени независимы от вариаций исходных данных. К такому же заключению пришли Sheiner & Beal [45].

Байесовские оценки параметров C_0, Cl, V_d, k_e, k_a и т.д. вычисляются с помощью таких процедур, как Simplex. Затем, имея полученный на-

бор величин параметров, присущих конкретному больному, остается относительно простой этап подстановки их в соответствующие фармакокинетические уравнения, для того чтобы установить индивидуальный график режима дозирования, который обеспечивает достижение целевой стационарной концентрации.

Результат работы такой программы представляет собой графическое изображение зависимости концентраций от времени. Результат также содержит рекомендуемые дозы в зависимости от вариантов различных целевых концентраций.

Это ценная информация для эффективной интерпретации повседневных измерений концентраций препаратов, которая вносит существенный вклад в принятие клинического решения в отношении проведения лекарственной терапии.

Байесовский подход также использовался у больных, данные которых соответствовали однокамерным и двухкамерным моделям.




Адекватность используемой фармакокинетической модели также является важным фактором, и это оставляет возможность выбора более сложной модели. Теперь ясно, что, как и в классических фармакокинетических экспериментах, принципы «оптимального выбора моментов отбора проб» могут быть применены и к байесовскому методу, и включение этих методов в вычислительные процедуры будет вести к дальнейшему улучшению эффективности метода.

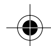
Мы коснулись некоторых аспектов взаимоотношения фармакокинетических и фармакодинамических показателей. Будущие исследования несомненно дадут новые знания об интегративных процессах действия лекарственных препаратов, определяющих эту основную *доминанту фармакологии*. Как мы убедились в ходе предшествующего изложения, фармакология является доминантной дисциплиной многих биомедицинских наук. Она не только находится в орбите биомедицины, но и является наукообразующей дисциплиной для многих научных медико-биологических направлений, что позволяет с полной ответственностью говорить о фармакологии как доминанте в биомедицине.

Зазеркалье Эшби

Современный мир, окружающий человека, порождает новые химические и биологические вещества гораздо быстрее, чем удается установить характер их влияния на организм человека, а тем более найти средства их коррекции и протекции. Сегодня можно сказать, что для большинства врачей, погруженных в повседневные клинические проблемы, фармакокинетика того или иного вещества в «чистом

виде» – не более чем биохимическая и математическая абстракция. Рассматриваемое вещество проникает, биотрансформируется, экскретируется в поле многочисленных, не учитываемых нами факторов, что сводит на нет усилия врача-клинициста.

Экспериментатор, работая с точечными параметрами, должен четко определять для себя, к какому объекту или процессу относятся *значения дискретности*, ибо именно это и определяет важнейшие свойства живой материи – различие биосистем и вариабельность количественных параметров в пределах одной и той же дискретности. Трех- и четырехкамерные фармакокинетические модели представляют значительную сложность в расчетах и интерпретации. Непредсказуемое количество факторов, констант, анализов, которые должен учесть врач при постановке диагноза и выборе тактики лечения, как бы сдвигают важнейшие фармакокинетические параметры в «зазеркалье» его знаний, а не отражаются в зеркале его восприятия. При этом показатели биосистем умножаются и за счет изменения их собственных состояний [13].



NB! Согласно Уолтеру Р. Эшби, сложность системы характеризуется ее *разнообразием*, то есть количеством состояний, которое она может принимать. Число состояний сложной системы при этом может стремиться к бесконечности.



Для количественной оценки сложности системы используется не само число ее состояний, а логарифм этого числа. Таким образом, если число состояний равно *n,* то сложность системы определяется формулой:

$$\text{Ұ}_m = \log n. \qquad (5.51)$$

Такое обозначение сложности удобно лишь тем, что позволяет связать ее с организацией системы. Однако оценка сложности относительно числа состояний системы не показывает, в каком из возможных состояний система находится и в какое состояние она перейдет в следующий момент времени. Как ни странно, но в своих умопостроениях мы изначально полагаем, что любая фармакокинетическая модель является детерминированной. А так ли это? В соответствии с достаточно условным делением биосистем на *детерминированные* и *вероятностные* необходимо разграничивать и математические модели этих систем. Деление математических моделей по свойствам биосистем требует использования и создания специализированных математических методов – и в этом мы видим будущий прогресс фармакокинетического моделирования

Для описания *детерминированных биосистем* используются алгебраические методы, которые применяются для аппроксимации экспе-

риментальных результатов, а также факторный и регрессионный анализы. С помощью алгебраических методов можно решить задачу построения только статических функциональных моделей биосистем. Дифференциальные и интегральные уравнения используются при математическом моделировании *динамики биосистем*, а также при построении функциональных и структурно-функциональных фармакокинетических моделей. Применение этих методов создает принципиальную трудность при идентификации параметров модели по экспериментальным результатам. Методы *теории управления* позволяют построить более оптимизированные математические модели фармакокинетики, приближающиеся к *теории биосистем*.

Описание *вероятностных биосистем* можно провести с помощью теории вероятностей, которая позволяет организовать экспериментальный материал, соотнести элементы детерминированности и вероятности в работе изучаемой биосистемы. Использование *теории информации* позволяет оценить компоненты детерминизма и индетерминизма биосистем и построить фармакокинетические модели во взаимодействии биосистем между собой. На основе *теорий автоматов* и *распознавания образов* возможно построение математических моделей адаптации биосистем, решения ими задач классификации и приспособления к изменяющимся внешним воздействиям.




Для выбора класса фармакокинетической модели необходимо квалифицированное планирование, статистическая обработка данных эксперимента, определение степени сложности и организации системы, входных и выходных переменных. Об этом будет сказано в дальнейшем изложении. В зависимости от уровня организации объекта выбирается класс математической модели: *линейная, нелинейная, детерминированная*, *вероятностная*. В выбранном классе определяется вид модели. Для перехода от класса модели к ее прототипу может использоваться математический аппарат *нелинейных моделей*: полиномиальные, нелинейные дифференциальные уравнения и т. п.

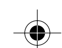
Для определения параметров модели используются данные опытов. Критерием наилучших значений параметров модели может быть минимум средней квадратичной ошибки или минимум интеграла от квадрата ошибки. Для определения параметров модели, удовлетворяющих данному критерию, составляется и решается система уравнений, получаемая из частных производных подынтегральной функции критерия по параметрам модели, или осуществляется *процедура спуска* в пространстве параметров модели. В настоящее время имеются готовые пакеты компьютерных программ [23, 45, 48], позволяющих врачу

и биологу, даже без знания математических основ моделирования, рассчитать и построить корректную фармакокинетическую модель для каждого интересующего исследователя случая на основе *структурной дискретности* и *функциональной непрерывности,* которые как в зеркале будут отражаться в представлении о разнообразии биосистем, а не исчезать в зазеркалье Эшби.

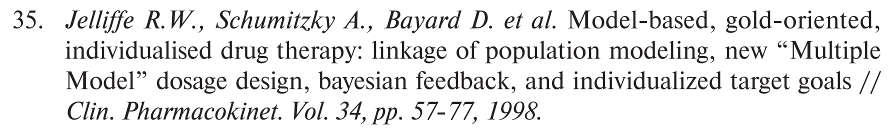
Литература




1. *Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л.* Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты // *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения, № 1, с. 6-11, 2007.*
2. *Бегг Э.* Клиническая фармакология. – *М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 104 с. 2004.*
3. *Горьков В.А.* Кинетика биотрансформации / *В кн.: К.М. Лакин, Ю.Ф. Крылов. Биотрансформация лекарственных веществ. – М., 1981.*
4. *Дорохов В.В., Холодов Л.Е.* Анализ связи между фармакокинетическими процессами и фармакологическим эффектом у человека // *Фармакол. и токсикол., № 5, с.119-125, 1985.*
5. *Каркищенко Н.Н.* Основы биомоделирования. – *М., 607 с. 2004.*
6. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. – *М.: IMP-Медицина. 560 с. 1996.*
7. *Каркищенко Н.Н.* Экологическая фармакология. – *М.: Изотекст, 1990.*
8. *Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н.* Фармакокинетика. – *Ростов на Дону: Феникс, 384 с. 2001.*
9. *Пиотровский В.В.* Метод статистических моментов и внемодельные характеристики распределения и элиминации лекарственных средств // *Хим.-фарм.журнал, т. 7, с. 845-849, 1984.*
10. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. – *М., 2004.*
11. *Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б.* Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – *М.: Изд-во РАМН, 208 с. 2003.*
12. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П.,* Клиническая фармакокинетика. – *М., 1985.*
13. *Эшби У.Р.* Конструкция мозга. *М.: Мир, 411 с, 1964.*
14. *D'Argenio D.Z., Peck C.C., Rodman J.N.* Analysis of pharmacokinetic data for individualizing drug dosage regimens // *Principles of therapeutic drug monitoring / Eds. W.E. Evans et al., Vancouver, 1992.*
15. *Azen S.P. Katz D., Schumitzky A.* Reduction of dimensionality in Bayesian nonlinear regression with a pharmacokinetic application // *Metods in Biology. Vol. 59, pp. 47-56, 2002.*
16. *Balant L.P., Gex-Febry M.* Physiological pharmacokinetic modelling // *Xenobiotica. Vol. 20, 11, pp. 1241-1257, 1990.*

17. *Berger J.O.* Statistical decision theory and Bayesian analysis. 2nd ed. – *N.Y., Berlin, Heidelberg. 1985.*
18. *Berry D.A.* Decision analysis and Bayesian methods in clinical trials // *Cancer. Treat. Res. Vol. 75, pp. 125-154, 1995.*
19. *Bourgeois B.F.D.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical practice. – *N.Y, 2007.*
20. *Carlin C., Louis Y.* Bayes and empirical Bayes methods for data analysis. *London, 1996.*
21. *Chow A.T., Jusko W.J.* Michaelis-Menten metabolite formation kinetics: equations relating area under the administered dose // *J. Pharm. Sci. Vol. 79, 1, pp. 902-906, 1990.*
22. *Colburn W.A.* Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling // *J. Pharmacokinet. Biopharm., 9, pp. 367-388, 1981.*
23. *Crowell D., Bayer A., Nast C. et al.* Analyzed by computer-generated model: implication for treatment // *Chest. Vol. 97, pp. 611-617. 1990.*
24. *Dedrick R.L., Bischoff K.B., Zaharko D.S.* Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740) // *Cancer Ther Rep., Part I, 54, 95, 1970.*
25. *Dodge W.F., Jellife R.W., Richardson C.J. et al.* Population pharmacokinetic models. Measures of centreal tendency // *Drug. Invest. Vol. 5, 4, pp. 206-211, 1993.*

26. *Endrenyi L., Taback N., Tothfalusi L.* Properties of the estimated variance component for subject-by-formulation interaction in studies of individual bioequivalence // *Stat. Med. Vol. 19, pp. 2867-2878, 2000.*

27. *Ferrante L., Bompadre S., Cingolani M.L. et al.* A Baysian approach to drug disposition evalution: application to teicoplanin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., vol. 33, No. 7, pp. 410-414, 1995.*
28. *Fuseau E., Sheiner L.B.* Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric pharmacodynamic model // *Clin. Pharmacol. Ther. Vol. 35, 6, pp. 733-741, 1984.*
29. *Graves D.A., Chang Ih.* Application of NONMEN to routine bioavailability data // *J. Pharmacokinet. Biopharm. Vol. 18, 2, pp. 145-159, 1990.*
30. *Gulden M., Seibert H.* Impact of bioavailability on the correlation between *in vitro* cytotoxic and *in vivo* acute fish toxic concentrations of chemicals // *Aquatic Toxicology, 72, 327-337, 2005.*
31. *Hauck W.W., Anderson S.* Consideration of individual bioequivalence // *J. Pharmacokinet. Biophatm. Vol. 18, 3, pp. 259-273, 1998.*
32. *Holford N.H.G., Sheiner L.B.* Understanding the dose–effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models // *Clin.Pharmacokinet., 6, pp. 429-453, 1981.*
33. *Illing H.P.A.* General overview of the safety evaluation of chemicals // In: *Alternatives to Animal Testing (eds. R.E. Hester, R.M.Harrison), pp. 1-27. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2006.*
34. *James A.C., Birchall A.* Algorithm for solving first-order compartmental models involving recycling // *Health Phys. Vol. 65, 6, pp. 854-868, 2007.*



35. *Jelliffe R.W., Schumitzky A., Bayard D. et al.* Model-based, gold-oriented, individualised drug therapy: linkage of population modeling, new "Multiple Model" dosage design, bayesian feedback, and individualized target goals // *Clin. Pharmacokinet. Vol. 34, pp. 57-77, 1998.*
36. Joint Statement between The International Pharmaceutical Federation (FIP) and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers associations (IFPMA): Ensuring Quality and Safety of Medicinal Products to Protect the Patient. – *Geneva: FIP, IFPMA, 2002.*
37. *Katz D., D'Argenio D.Z.* Sampling strategies for noncompartmental estimation of mean residence time // *Biometrics. Vol. 11, pp. 435-446, 2003.*
38. *Lain R.K., Gerlowski L.E.* Principles and applications of physiologically based pharmacokinetic modeling: // *J. Pharm. Sci. Vol. 72, 10, pp. 1103-1127, 2006.*
39. *Leary R., Jelliffe R., Schumitzky A. et al.* A unified parametric/nonparametric approach to population PK/PD modeling // *Annual meeting of the population approach group in Europe (2002. 6-7 June. Paris.) – Paris, 2002.*
40. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchange ability. — *WHO Technical Report Series, № 937, 2006.*
41. *Notary R.E., Byron P.R.* Critical analysis of "flip-flop" phenomenon in two-compratmental pharmacokinetic model // *J. Pharm. Sci. Vol. 65, 8, pp. 1140-1144, 1998.*
42. *Peck C.C., Brown D.D., Sheiner L.B. et al.* A microcomputer program which assists and teach physicians // In*: Proc. 4-th Annual Conf. on computers in medical care. J.T.O'Neill ed., v. 2, p. 988, 1980.*
43. *Sawada Y., Harashima H., Hanano M. et al.* Prediction of the plasma concentration time courses of various drugs in humans based on data from rats // *J. Pharmacobio-Dyn. Vol. 8, pp. 757-766, 1985.*
44. *Schiller P.J., Buchthal F., Svensmark O.* Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantion // *Arch. Neurol. Vol. 5, pp. 285-196, 2006.*
45. *Sheiner L.B., Beal S.L.* Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods // *J. Pharm. Sci. Vol.71, p. 1344, 1982.*
46. *Steinijans V.W., Diletti E., Hauschke D.* Extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43 // *Stat. Med. Vol. 30, 8, pp. 287-290, 2007.*
47. *Unadkat J.D., Bartha F., Sheiner L.B.* Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetics and dynamics models // *Clin. Pharmacol. Ther., 40, pp. 86-93, 1986.*
48. *Zhou T., Emr S.D.* Package of computers programs for pharmacokinetics // *J. Biol. Pharm. vol. 7, pp. 105-124, 2007.*

